ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΣΚΙΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΤΙΒΑΔΩΝ ΑΠΟ ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΥΛΙΚΑ



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

NASEEF HANI
ΧΗΜΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2002

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

Ε. ΣΦΥΡΙΔΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Εμ.Εφεντάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών (Επιβλέπων Καθηγητής)
- Γ. Παπαϊωάννου, Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- Μ.Βλάχου-Κωνσταντινίδου, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Γ. Παπαϊωάννου, Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- Π. Μαχαίρας, Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- Α. Ανδρεόπουλος, Καθηγητής, Τμήμα Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ
- Εμ.Εφεντάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- Μ.Βλάχου-Κωνσταντινίδου, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- Δ. Ρέκκας, Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- Π. Δάλλας, Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών

REPUBLIQUE HELLENIQUE
MINISTERE DES AFFAIRES ETRANGERES

Vu pour légalisation de la signature de
Mr. E. SFYRIDIS
et pas du texte
Athènes, le 30 JUIN 2002
PAR DELEGATION DU MINISTRE
LE DIRECTEUR P.M.

EVGENIA VASSILOPOULOU

Digitized by Birzeit University Library

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο εργαστήριο του Τομέα της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Στον αναπληρωτή καθηγητή κ. Ε. Εφεντάκη θα ήθελα να εκφράσω την βαθειά μου ευγνωμοσύνη για την ανάθεση του θέματος και την συνεχή, πρόθυμη, πολύτιμη και ουσιαστική συμπαράστασή του κατά την εκπόνηση της διατριβής. Επίσης, τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη και το ειλικρινές ενδιαφέρον του καθ'όλη την διάρκεια της διατριβής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον Πρόεδρο του Φαρμακευτικού Τμήματος και καθηγητή του Τομέα της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας κ. Γ. Θ. Παπαϊωάννου για την αμέριστη υποστήριξη και επίβλεψή του σε όλη την διάρκεια της παρούσας διατριβής καθώς και στην διαμόρφωση του τελικού κειμένου.

Επίσης, θερμά ευχαριστώ την επίκουρη καθηγήτρια κ. Μ. Βλάχου, τρίτο μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής, για τις πολύτιμες συμβουλές της καθώς και για τις εποικοδομητικές συζητήσεις που είχαμε. Η βοήθειά της σε όλη της διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής ήταν ιδιαίτερα σημαντική.

Επιθυμώ να εκφράσω την εκτίμησή μου στον καθηγητή κ. Π. Μαχαίρα και την ιδιαίτερη χαρά μου που συμμετέχει στην επταμελή εξεταστική επιτροπή της διατριβής.

Τον αντιπρύτανη του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου και καθηγητή του Τμήματος Χημικών Μηχανικών κ.Α.Ανδρεόπουλο ευχαριστώ θερμά για την πολύτιμη και εποικοδομητική συζήτηση που είχαμε καθώς και τις εύστοχες παρατηρήσεις του στην διαμόρφωση του τελικού κειμένου.

Digitized by Birzeit University Library

Θα ήθελα ακόμα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους επίκουρους καθηγητές κ. Δ. Ρέκκα και κ. Π Δάλλα για την βοήθεια που μου πρόσφεραν όποτε χρειάστηκε και τις συμβουλές τους σχετικά με την διαμόρφωση του κειμένου.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τους κ.κ. Χ. Ρέππα, Μ. Συμιλλίδου και Σ. Κυρούδη, για όσα μου δίδαξαν στα πλαίσια των μεταπτυχιακών μου σπουδών αλλά και για βοήθειά τους στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Τελειώνοντας, θέλω να ευχαριστήσω τους συνάδελφους Ν. Φωτάκη, Ν. Παπαηλιού, Λ. Καλαντζή, Μ. Βερτζώνη, Δ. Δήμα και Η. Maswadi καθώς και τα υπόλοιπα μέλη του εργαστηρίου για την συναδελφικότητα και την αληθινή φιλία τους. Επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην Ε. Ρηνάκη για την βοήθεία της, για την ηθική της συμπαράσταση και για την αληθινή της φιλία.

Στην οικογένειά μου, και ιδιαίτερα στην γυναίκα μου, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την υποστήριξή της όλα αυτά τα χρόνια.

Digitized by Birzeit University Library

Αφιερώνεται

στον αγώνα του Παλαιστινιακού λαού

Digitized by Birzeit University Library

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη διαφορετικών στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών και πιο συγκεκριμένα δισκίων δύο, τριών στιβάδων καθώς και δισκίων μήτρας με στόχο την ελεγχόμενη αποδέσμευση των φαρμακευτικών ουσιών Δικλοφαινάκης και Φουροσεμίδης.

Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν πολυμερή υλικά με διαφορετικές χαρακτηριστικές ιδιότητες ώστε να διερευνηθεί η επίδραση των χαρακτηριστικών τους στην αποδέσμευση.

Για την αξιολόγηση των στερεών μορφών μελετήθηκαν η μεταβολή των γεωμετρικών τους χαρακτηριστικών (με την τεχνική της οπτικής ανάλυσης) η διόγκωση και η διάβρωση που εμφανίζουν όταν έλθουν σε επαφή με τα διαλύματα που χρησιμοποιήθηκαν. Τέλος προσδιορίσθηκε η αποδέσμευση των δραστικών ουσιών, αξιολογήθηκαν οι μηχανισμοί που λαμβάνουν χώρα και μελετήθηκαν η επίδραση των υλικών-φορέων στην αποδέσμευση καθώς και οι συσχετίσεις που λαμβάνουν χώρα.

Digitized by Birzeit University Library

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Αριθμός σελίδας
Α. ΘΕΩΡΙΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	**1**
1. ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΥΛΙΚΑ	**1**
1.1. Εισαγωγή	**1**
1.2. Ταξινόμηση των πολυμερών	**1**
1.3. Ιδιότητες των πολυμερών	**2**
2. ΣΤΕΡΕΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ (Φ/Μ) ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ	**7**
2.1. Γενικά	**7**
2.2. Δισκία	**8**
2.3. Τύποι δισκίων	**8**
3. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	**9**
3.1. Εισαγωγή στα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης	**9**
3.2. Λόγοι της τροποποίησης του ρυθμού αποδέσμευσης	**10**
3.3. Πλεονεκτήματα – μειονεκτήματα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης	**11**
4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	**14**
4.1. Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από την διάχυσή της διαμέσου του πολυμερούς	**15**
4.1.1. Σκευάσματα τύπου μήτρας	**16**
4.1.2. Σκευάσματα τύπου δεξαμενής	**17**
4.2. Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από την διείσδυση του διαλύτη εντός του συστήματος	**18**
4.2.1. Ωσμωτικά συστήματα	**18**
4.2.2. Διογκούμενα συστήματα	**19**

Digitized by Birzeit University Library

4.3. Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από χημική αντίδραση 20
4.3.1. Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από την διάβρωση του πολυμερούς 21
4.3.2. Συστήματα στα οποία η δραστική ουσία είναι χημικά συνδεδεμένη με τον πολυμερικό φορέα 23
5. ΔΙΟΓΚΩΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ 24
5.1. Βαθμός της διόγκωση 26
6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΔΙΟΓΚΟΥΜΕΝΗ ΥΔΡΟΦΙΛΗ ΜΗΤΡΑ 27
6.1. Εισαγωγή 27
6.2. Η σχέση Higuchi 28
6.3. Οι σχέσεις της κυβικής ρίζας (Hixon & Growell) και της πρωτοταξικής κινητικής 31
6.4. Η σχέση Peppas 33
6.4.1. Περιγραφή του διπλού φαινομένου: διάχυση – μακρομοριακή χαλάρωση 35
6.4.2. Μαθηματικές σχέσεις που περιγράφουν το διπλό φαινόμενο : διάχυση-μακρομοριακή χαλάρωση 37
6.5. Το πρότυπο : Διάχυσης-Διάλυσης από διογκούμενα συστήματα 39
7. ΔΙΟΓΚΩΣΗ, ΔΙΑΒΡΩΣΗ ΣΕ ΜΗΤΡΕΣ ΤΥΠΟΥ ΔΙΣΚΙΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ ΓΕΛΗΣ 42
8. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ ΓΕΛΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ IMAGE ANALYSIS SYSTEM 45
9. Ο ΡΥΘΜΟΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ : ΣΥΝΕΧΩΣ ΜΕΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΑΛΛΟΜΕΝΟΣ 47
10. ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΑΠΟ ΥΔΡΟΦΙΛΕΣ ΜΗΤΡΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ 51

Digitized by Birzeit University Library

11. ΔΙΣΚΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΤΙΒΑΔΩΝ (MULTI-LAYER TABLETS) 53
12. ΕΚΔΟΧΑ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ 55
12.1. Αιθερικά παράγωγα κυτταρίνης 55
12.2. Πολυαιθυλενοξείδιο (Polyox) 59
12.3. Ξανθάνη (Xanthan Gum) 61
12.3.1. Φυσικοχημικές ιδιότητες της Ξανθάνης 62
12.3.2. Εφαρμογές της Ξανθάνη 63
12.4. Gantrez AN 64
12.5. Άλας Νατρίου της Δικλοφαινάκης (Diclofenac Sodium) 66
12.5.1. Φυσικοχημικές ιδιότητες 66
12.5.2. Φαρμακολογικές ιδιότητες 66
12.5.3. Ενδείξεις χορήγησης, δοσολογία 67
12.5.4. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες 67
12.5.5. Φαρμακοτεχνικές μορφές-περιεκτικότητες 68
12.6. Φουροσεμίδη (Furosemide) 68
12.6.1. Φυσικοχημικές ιδιότητες 68
12.6.2. Φαρμακολογικές ιδιότητες 69
12.6.3. Ενδείξεις χορήγησης, δοσολογία 69
12.6.4. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες 69
12.6.5. Φαρμακοτεχνικές μορφές-περιεκτικότητες 70

Β. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 71
13. ΥΛΙΚΑ, ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΜΕΥΟΔΟΙ 71
13.1.1. Υλικά 71
13.1.2. Συσκευές 71
14. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ 72
15. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ 72

Digitized by Birzeit University Library

16. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ 74

16.1. Δικλοφαινάκη 74

16.2. Φουροσεμίδη 75

17. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΥΝΤΑΓΩΝ ΚΑΙ ΔΙΣΚΙΩΝ ΤΡΙΩΝ ΣΤΙΒΑΔΩΝ 76

17.1. Συνταγές δισκίων τριών στιβάδων 76

17.2. Παρασκευή δισκίων τριών στιβάδων 82

18. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΥΝΤΑΓΩΝ ΚΑΙ ΔΙΣΚΙΩΝ ΔΥΟ ΣΤΙΒΑΔΩΝ 83

18.1. Συνταγές δισκίων δύο στιβάδων 83

18.2. Παρασκευή δισκίων δύο στιβάδων 87

19. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΥΝΤΑΓΩΝ ΚΑΙ ΔΙΣΚΙΩΝ ΤΥΠΟ ΜΗΤΡΑΣ ΑΠΟ ΜΙΓΜΑ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ 88

19.1. Συνταγές δισκίων από μίγμα πολυμερών 88

19.2. Παρασκευή δισκίων από μίγμα πολυμερών 91

20. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ 92

21. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΣΤΑΣΕΩΝ ΤΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ, ΤΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΤΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ ΓΕΛΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΕΤΩΠΩΝ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ, ΔΙΑΒΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟ IMAGE ANALYSIS SYSTEM 93

21.1. Προσδιορισμός της στιβάδας γέλης και τα μέτωπα (διόγκωσης, διάβρωσης και διάχυσης) 97

21.2. Εξέταση της φυσικής εμφάνισης των δισκίων κατά την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας 100

22. ΜΕΤΡΗΣΗ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ 101

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ 102

23. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΥΛΙΚΩΝ 102

23.1. Δραστικές ουσίες 102

23.1.1. Υδατοδιαλυτότητα των δραστικών ουσιών 102

Digitized by Birzeit University Library

23.2. Μελέτη των χαρακτηριστικών των εκδόχων που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη 103
23.2.1. Ικανότητα ροής 104
23.2.2. Μέγεθος σωματιδίων των εκδόχων 105
24. ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΔΙΣΚΙΩΝ ΑΠΟ ΠΟΛΥΜΕΡΕΣ ΤΥΠΟΥ ΜΗΤΡΑΣ 106
24.1. Μελέτη της διόγκωσης και διάβρωσης δισκίων τύπου μήτρας 106
24.2. Εξέταση συμπεριφοράς των δισκίων με το Image Analysis System 111
24.2.1. Έλεγχος της μεταβολής των γεωμετρικών χαρακτηριστικών των δισκίων κατά ακτίνα και κατά άξονα με Image Analysis System (I.A.S.) 126
24.2.2. Μελέτη του πάχους της στιβάδας γέλης και της θέσης των μετώπων (διόγκωσης, διάβρωσης και διάχυσης) με το Image Analysis System (I.A.S.) 135
25. ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ, ΜΕ ΤΟ I.A.S. 148
26. ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ 158
26.1. Διόγκωση δισκίων τριών στιβάδων 158
26.2. Διόγκωση δισκίων δύο στιβάδων 160
26.3. Διόγκωση δισκίων από μίγμα πολυμερών 163
27. ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΒΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ 166
27.1. Διάβρωση δισκίων τριών στιβάδων 167
27.2. Διάβρωση δισκίων δύο στιβάδων 171
27.3. Διάβρωση δισκίων από μίγμα πολυμερών 174
27.4. Συνοπτική παρουσίαση της συμπεριφοράς των εκδόχων που μελετήθηκαν 179
28. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ 181
28.1. Μελέτη της αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών από δισκία τριών στιβάδων 181

Digitized by Birzeit University Library

Α. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΥΛΙΚΑ

1.1. Εισαγωγή

Ένας παράγοντας που ώθησε ιδιαίτερα την έρευνα των σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης ήταν η ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας των πολυμερών ουσιών. Τα πολυμερή υλικά εξακολουθούν να είναι η μεγαλύτερη κατηγορία των βιοϋλικών τα οποία χρησιμοποιούνται σε ευρεία κλίμακα στη φαρμακευτική, στην βιοτεχνολογία, στην βιομηχανία τροφίμων και καλλυντικών. Η ευρεία χρήση τους σε διαφόρους κλάδους οφείλεται στις ιδιότητες που έχουν και στα σημαντικά πλεονεκτήματα που εμφανίζουν σε σχέση με τα συμβατικά υλικά, καθώς και στην δυνατότητα να παραχθούν προϊόντα τους με τις απαιτούμενες ιδιότητες για να καλύπτουν τις απαιτήσεις των εφαρμογών για τις οποίες προορίζονται (1,2).

Τα πολυμερή υλικά έχουν μεγάλη εφαρμογή και στην φαρμακευτική τεχνολογία κάνοντας εφικτή την παρασκευή ιδιαίτερα επιτυχών συστημάτων χορήγησης των δραστικών ουσιών. Ακόμα περισσότερο η αύξηση των γνώσεων σχετικά με τις ιδιότητες των πολυμερών και η ανάπτυξη συνθετικών και τεχνητών πολυμερών με συγκεκριμένες ιδιότητες, βοήθησαν στην κατανόηση των μηχανισμών της αποδέσμευσης δραστικών ουσιών από τους διάφορους τύπους σκευασμάτων και οδήγησαν στην δυνατότητα παρέμβασης στους μηχανισμούς αυτούς, με σκοπό την επίτευξη της επιθυμητής κινητικής αποδέσμευσης (3).

1.2. Ταξινόμηση των πολυμερών

Γενικά τα πολυμερή ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες (4,5,6) :

1) Στα φυσικά πολυμερή και τα παράγωγά τους Π.χ. κυτταρίνη, πρωτεΐνες

Digitized by Birzeit University Library

2) Στα συνθετικά πολυμερή, τα οποία μπορούν να διαιρεθούν με την σειρά τους :

Α) Ανάλογα με την χημική τους δομή σε :

1) Ομοπολυμερή (Homopolymers) : Καλούνται τα πολυμερή των οποίων τα μόρια αποτελούνται από ένα μόνο είδος δομικών μονάδων. Διακρίνονται σε γραμμικά, διακλαδούμενα, πλέγματα και κρυσταλλικά. Επίσης μπορεί να είναι και άμορφα.

2) Συμπολυμερή (Copolymers) : Καλούνται τα πολυμερή των οποίων τα μόρια αποτελούνται από δύο ή/και περισσότερα είδη δομικών μονάδων. Διακρίνονται σε τυχαία η στατιστικά, εναλλασσόμενα, κατά συστάδες και εμβολιασμένα.

Β) Ανάλογα με την θερμοφυσική συμπεριφορά τους σε :

1) Θερμοπλαστικά (Thermoplastic)

2) Θερμοσκληρυνόμενα (Thermosets)

Γ) Ανάλογα με την ιδιότητα που κυριαρχεί στην χρήση τους σε :

1) Πλαστικά (Plastics)

2) Ελαστομερή (Elastomers)

3) Διασταυρούμενα (Cross-linked)

1.3. Ιδιότητες των πολυμερών

1) Μοριακό βάρος

Τα πολυμερή είναι υλικά μεγάλου μοριακού βάρους το οποίο επηρεάζει σημαντικά τις ιδιότητες τους, όπως την μηχανική αντοχή, την διαλυτότητα και την κατάσταση του πολυμερούς. Η σχέση που συνδέει μία ιδιότητα του πολυμερούς και το μέσο μοριακό του βάρους M_η είναι (7) :

$$\text{Ιδιότητα πολυμερούς} = \alpha + M_\eta / b \qquad (1)$$

Όπου : a,b είναι σταθερές.

Digitized by Birzeit University Library

Το Μοριακό Βάρος επηρεάζει τον μηχανισμό αποδέσμευσης του φαρμάκου, γι'αυτό πολλοί ερευνητές έχουν μελετήσει την επίδραση του Μοριακού Βάρους στην διόγκωση και αποδέσμευση του φαρμάκου (8,9,10).

2) Θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης (Tg)

Η θερμοκρασία στην οποία οι κινήσεις των τμημάτων των μακρομορίων του πολυμερούς που οφείλονται στην περιστροφή "παγώνουν", ονομάζεται θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης (Tg). Σε ψηλότερη θερμοκρασία από αυτή το πολυμερές μεταβάλλεται από εύκαμπτο ελαστομερές, σε δύσκαμπτο υαλώδες.

Η τιμή του Tg επηρεάζεται κυρίως από την χημική δομή του πολυμερούς και δευτερευόντως από το ρυθμό με τον οποίο ψύχεται το υλικό και μετατρέπεται από ελαστομερές σε πολυμερές (όσο ταχύτερος είναι ο ρυθμός ψύξης τόσο υψηλότερη είναι η τιμή του Tg) (11).

Η Tg μεταβάλλεται και μειώνεται σημαντικά όταν τα πολυμερή έρχονται σε επαφή με διαλύτη με τον οποίον είναι θερμοδυναμικά συμβατά Π.χ. η υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (HPMC) όταν έρχεται σε επαφή με υδατικό διάλυμα, η Tg μπορεί να μειωθεί από 180°C στους 37°C (12).

3) Κρυσταλλικότητα

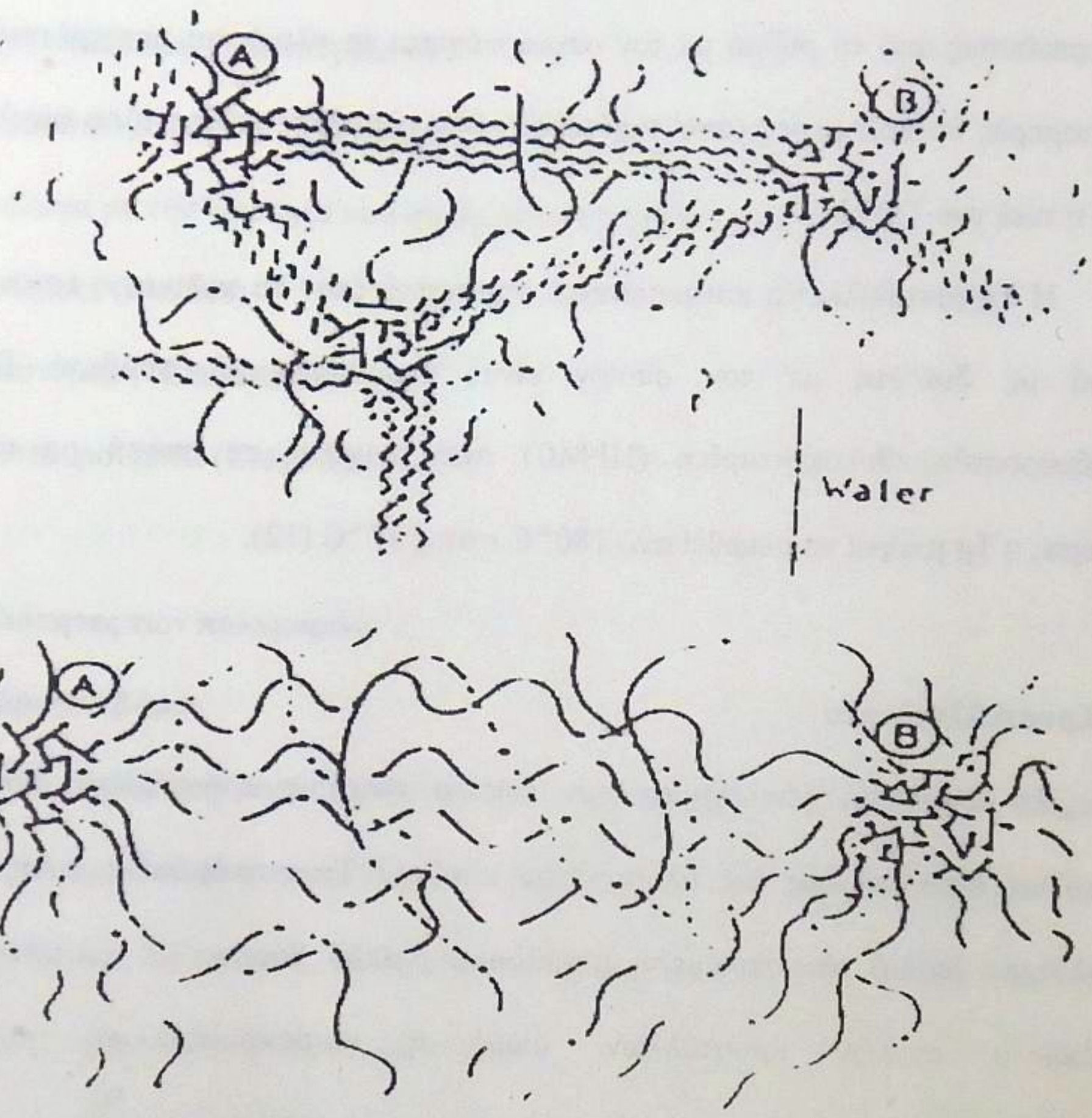
Τα πολυμερή δεν σχηματίζουν εύκολα τέλειους κρυστάλλους λόγω της δυσκολίας διευθετήσεως της αλύσου του μορίου. Το φαινόμενο εμφανίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό στα πολυμερή μεγάλου μοριακού βάρους με αποτέλεσμα τη δημιουργία ατελών κρυστάλλων, όπως η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Avicel)(13).

Digitized by Birzeit University Library

Η κρυσταλλικότητα έχει σημαντική επίδραση στις ιδιότητες του πολυμερούς καθώς οι κρυσταλλικές περιοχές δρουν σαν κόμβοι πλέγματος (crosslinks). Στην περίπτωση εμφάνισης αυτού του φαινομένου συμβαίνουν αλλαγές όπως :

- το πολυμερές γίνεται δύσκαμπτο και σκληρό
- παρουσιάζει μειωμένη διόγκωση
- παρουσιάζει μειωμένη διαπερατότητα στις κρυσταλλικές περιοχές, με αποτέλεσμα να έχει μειωμένη διάχυση μορίων νερού ή φαρμάκου (14,15).

Στο **Σχήμα (Α-1)** παρουσιάζεται η μορφολογία ημικρυσταλλικού πολυμερούς (Polyox) στην υαλώδη και διογκούμενη κατάσταση (16).



Σχήμα (Α.1) : Μορφολογία ημικρυσταλλικού πολυμερούς (Polyox) στην α) υαλώδη β) διογκούμενη κατάσταση.

Digitized by Birzeit University Library

4) Διαλυτότητα

Όταν ένα πολυμερές τοποθετείται σε υδατικό περιβάλλον βαθμιαία απορροφά νερό. Η ποσότητα του νερού που απορροφά εξαρτάται από την δομή του πολυμερούς. Ανάλογα με την συμπεριφορά των πολυμερών σε υδατικό διάλυμα διακρίνονται σε (14) :

α) Υδρόφοβα πολυμερή

β) Υδρόφιλα πολυμερή

γ) Υδατοδιαλυτά πολυμερή

δ) Υδρογέλες

α)Υδρόφοβα πολυμερή

Τα υδρόφοβα πολυμερή είναι σχεδόν αδιαπέραστα από το νερό και όταν τοποθετηθούν σε υδατικό περιβάλλον απορροφούν πολύ μικρή ποσότητα νερού. Η ποσότητα του νερού την οποία απορροφά το πολυμερές για να χαρακτηριστεί υδρόφιλο ή υδρόφοβο δεν ορίζεται ακριβώς, όμως για λόγους ταξινόμησης ένα πολυμερές θεωρείται υδρόφοβο αν η ποσότητα του νερού που απορροφά είναι μικρότερη από 5% κ.β. Αυτά τα πολυμερή χρησιμοποιούνται σε επικαλύψεις υλικών, για συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης (Π.χ. επικάλυψη δισκίων) και σαν υλικά συσκευασίας (π.χ. Πολυδιμεθυλο σαλοξάνη) (17) .

β) Υδρόφιλα πολυμερή

Τα υδρόφιλα πολυμερή είναι τα πολυμερή που απορροφούν ποσότητα νερού μεγαλύτερη από 5% κ.β. Στα πολυμερή αυτά υπάρχει μεγάλη διαφορά στην ικανότητά τους να απορροφούν νερό, και οι δομικές παράμετροι που καθορίζουν την υδροφιλικότητα τους είναι η ευκινησία των μακρομοριακών αλυσίδων. η απουσία κρυσταλλικότητας και η παρουσία ομάδων όπως αμινομάδες, καρβοξυλομάδες υδροξυλομάδες. Τα υδρόφιλα πολυμερή χρησιμοποιούνται εκτεταμένα στην

Digitized by Birzeit University Library

φαρμακευτική τεχνολογία για παρασκευή συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης λόγω των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζουν όπως η ευκολία κατασκευής και χρήσης, ασφάλεια και απόδοση (π.χ. Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης).

γ) Υδατοδιαλυτά

Τα πολυμερή αυτά (Π.χ. πολυ (βινυλο αλκοόλη), πολυ (ακρυλικό οξύ), και το πολυ(αιθυλενοξείδιο)) είναι πλήρως διαλυτά στο νερό παρά το μεγάλο μοριακό βάρος που έχουν.

Τα πολυμερή αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση του ρυθμού διαλυτότητας δυσδιάλυτων φαρμάκων (π.χ. πολυβινυλο- πυρρολιδόνη) (18).

δ)Υδρογέλες

Οι υδρογέλες είναι πολυμερή υψηλής υδροφιλικότητας και αποτελούνται από διακλαδούμενα υδατοδιαλυτά ομοπολυμερή ή συμπολυμερή. Οι υδρογέλες έχουν την ικανότητα να απορροφούν μεγάλες ποσότητες νερού (>20% κ.β.) χωρίς να διαλυτοποιούνται.

Πρέπει όμως να διευκρινιστεί ότι στην περίπτωση των συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης δραστικών ουσιών, ο όρος υδρογέλη (hydrogel) χρησιμοποιείται αποκλειστικά για την περιγραφή πολυμερών υλικών τα οποία μπορούν να απορροφήσουν μία σημαντική ποσότητα ύδατος (> 20% του ξηρού τους βάρους), διατηρώντας μία διακεκριμένη τρισδιάστατη δομή (19). Ο ορισμός αυτός συμπεριλαμβάνει τόσο τις γέλες που δημιουργούνται in situ από αρχικά ξηρά πολυμερή με την διόγκωσή τους όταν έρθουν σε επαφή με βιολογικά υγρά, όσο και τις γέλες που βρίσκονται εκ των προτέρων (a priori) στην διογκωμένη ελαστική κατάσταση κατά τη χορήγησή τους (20).

Digitized by Birzeit University Library

Μια ενδιαφέρουσα ιδιότητα, αυτών είναι ότι δύνανται να κορεσθούν με φαρμακευτικές ουσίες και να χρησιμοποιηθούν σαν συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης (π.χ Πολυυδροξυαιθυλομεθακρυλικά) (21).

2. ΣΤΕΡΕΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ (Φ/Μ) ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

2.1. Γενικά

Η από του στόματος χορήγηση στερεών και υγρών φαρμακοτεχνικών μορφών (Φ/Μ) αποτελεί τον πιο συνηθισμένο τρόπο χορήγησης φαρμάκων. Τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν οι μορφές αυτές και ειδικότερα τα δισκία, τόσο για τους παρασκευαστές όσο και για τους γιατρούς και τους ασθενείς, είναι οι λόγοι που συνέβαλαν, ώστε τα δισκία να αποτελούν σήμερα την περισσότερο χρησιμοποιούμενη Φ/Μ. Στον **Πίνακα (Α-1)** φαίνονται οι βασικές διαφορές ανάμεσα στις στερεές (δισκία, κάψουλες κ.λ.π.) και στις υγρές (σιρόπια, εναιωρήματα κ.λ.π.) από του στόματος Φ/Μ. (22)

Πίνακας Α 1 : Χαρακτηριστικά των από του στόματος χορηγούμενων Φ/Μ

ΣΤΕΡΕΕΣ	ΥΓΡΕΣ
- Ακρίβεια στη δόση	- 20-50% απόκλιση από την δόση, όταν λαμβάνεται από τον ίδιο ασθενή
- Οικονομικότερη και ασφαλέστερη μεταφορά και αποθήκευση (μικρός χώρος / μονάδα συσκευασίας	- Απαιτούν μεγαλύτερο χώρο μονάδα συσκευασίας και μεγαλύτερη προσοχή στη μεταφορά και αποθήκευση
- Σταθερότερες Φ/Μ από χημική, μηχανική και μικροβιολική άποψη	Λιγότερο σταθερές Φ/Μ από χημική, μηχανική και μικροβιολογική άποψη

Digitized by Birzeit University Library

2.2. Δισκία

Η πρώτη παρασκευή δισκίων με συμπίεση, τα οποία προοριζόταν για θεραπευτική χρήση, έγινε το 1843 από τον Brockedon στην Αγγλία. Η παρασκευή όμως και η χρησιμοποίηση τους σε ευρεία κλίμακα, άρχισε από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα, οπότε κατασκευάστηκαν ειδικά μηχανήματα και εφαρμόσθηκαν νέες μέθοδοι παρασκευής τους.

Σύμφωνα με την Αμερικανική Φαρμακοποιία σαν δισκία ορίζονται "Στερεές Φ/Μ που παρασκευάζονται συνήθως με συμπίεση και περιέχουν εκτός από το δραστικό συστατικό και άλλες ουσίες" (22). Η εκλογή των κατάλληλων εκδόχων για την δισκιοποίηση των διαφόρων φαρμάκων είναι μία διαδικασία επίπονη, χρονοβόρα που απαιτεί ιδιαίτερες γνώσεις και πείρα, αφού πρέπει να ικανοποιηθούν μία σειρά από ιδιότητες, που αφορούν τόσο στο ενδιάμεσο προϊόν (βελτίωση της ροής, συμπιεστότητα), όσο και το τελικό προϊόν (εμφάνιση, σκληρότητα, ευθρυπτότητα, σταθερότητα, αποσάθρωση, διαλυτοποίηση του δραστικού συστατικού) (22,24).

2.3. Τύποι δισκίων

Παρακάτω αναγράφονται οι τύποι δισκίων ανάλογα με τον τόπο, τρόπο και χρόνο δράσης των δραστικών ουσιών (23,24,25).

1) **Δισκία μασώμενα (Chewable tablets)**
2) **Δισκία διαλυτά (Soluble tablets)**
3) **Δισκία αναβράζοντα (Effervescent tablets)**
4) **Δισκία υπογλώσσια και στοματικά (Sublingual and buccal tablets)**
5) **Δισκία εμφυτευόμενα (implants tablets)**
6) **Δισκία λειχόμενα (τροχίσκοι, pastilles)**

Digitized by Birzeit University Library

7) Δισκία επικαλυμμένα (Coated tablets)

8) Δισκία εντεροδιαλυτά (Enteric Coated tablets)

9) Δισκία πολλαπλών στιβάδων (Laminated coating tablets)

3. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

3.1. Εισαγωγή στα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Η ιδέα της χορήγησης φαρμακολογικά δραστικών ουσιών υπό μορφή σκευασμάτων με τα οποία επιτυγχάνεται η επιβράδυνση της αποδέσμευσης και έως εκ τούτου της απορρόφησης και εμφάνισης των δραστικών ουσιών στην γενική κυκλοφορία του ασθενούς, με τελικό αποτέλεσμα την παράταση της θεραπευτικής ενέργειας τους, εμφανίστηκε αρχικά πριν εξήντα περίπου χρόνια. Τα σκευάσματα αυτά πρωτοεμφανίστηκαν στην αγορά το 1952 όταν η εταιρία Smith Kline and French κυκλοφόρησε ένα σύστημα χορήγησης από το στόμα στο οποίο το δραστικό συστατικό (θειική δεξτροαμφεταμίνη) ήταν ενσωματωμένο σε σφαιρίδια επικαλυμμένα με κερί. Μόνο όμως κατά τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρήθηκε έντονη ερευνητική και παραγωγική δραστηριότητα για την παραγωγή συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης, πράγμα που βοήθησε στο να γίνουν αντιληπτές οι τεράστιες δυνατότητες και ποικίλες εφαρμογές των συστημάτων αυτών (26,27).

Σκευάσματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης μπορούν να χορηγηθούν δια μέσου διαφόρων οδών (π.χ. από το στόμα, διαδερμικά, δια των βλεννογόνων, με εμφύτευση), αλλά τη μεγαλύτερη ανάπτυξη εμφανίζουν τα χορηγούμενα από το στόμα. Οι διάφοροι τύποι των per os χορηγούμενων σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης που μπορούν να εφαρμοστούν για την παρασκευή τους, οι θεωρητικές αρχές στις οποίες βασίζεται η επιβράδυνση της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από αυτούς τους τύπους καθώς και τα διάφορα έκδοχα που είναι σε θέση να

Digitized by Birzeit University Library

τροποποιήσουν τον ρυθμό αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας, έχουν εκτεταμένα συζητηθεί και μελετηθεί σε μεγάλο αριθμό άρθρων επισκόπησης (2,28,29,30,31).

3.2. Λόγοι της τροποποίησης του ρυθμού αποδέσμευσης

Οι μορφές άμεσης αποδέσμευσης αποδεσμεύουν το φάρμακο προς απορρόφηση αμέσως μετά τη λήψη τους. Κάτι τέτοιο δημιουργεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, σοβαρά προβλήματα. Σημαντικότερο και συνηθέστερο από τα προβλήματα αυτά είναι η εμφάνιση πολύ υψηλών μέγιστων επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα με άμεσο κίνδυνο την εμφάνιση τοξικών συμπτωμάτων, αν το φάρμακο έχει στενό θεραπευτικό εύρος συγκεντρώσεων. Όπως είναι φυσικό, το πρόβλημα αυτό εμφανίζεται συχνότερα σε περιπτώσεις, που επιβάλλεται η συχνή χορήγηση εξαιτίας της ταχείας απομάκρυνσης του φαρμάκου από το σώμα. Παρακάτω παρουσιάζονται οι βασικότεροι λόγοι, που οδηγούν σε τροποποίηση της διαδικασίας αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού κατά σειρά σπουδαιότητας.

Οι βασικότεροι λόγοι, που οδηγούν σε τροποποίηση της διαδικασίας αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού από τη χορηγούμενη φαρμακοτεχνική μορφή :

1) Η παράταση της διάρκειας δράσης και η επίτευξη σταθερότερων επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα μετά τη χορήγηση (για παράδειγμα, όταν το χορηγούμενο φάρμακο έχει μικρό χρόνο ημιζωής και στενό θεραπευτικό εύρος, όπως στην περίπτωση της θεοφυλλίνης).

2) Η αύξηση της απορρόφησης (για παράδειγμα, όταν είναι επιθυμητή η επιλογή του σημείο αποδέσμευσης εξαιτίας αστάθειας του φαρμάκου, όπως στην περίπτωση της ερυθρομυκίνης, που είναι ασταθής στο όξινο περιβάλλον του στομάχου, ή εξαιτίας εκλεκτικής πρόσληψης του φαρμάκου από το γαστρεντερικό επιθήλιο, όπως στην περίπτωση της βιταμίνης B_{12}.

Digitized by Birzeit University Library

3) Η προγραμματισμένη χρονικά αποδέσμευση του δραστικού συστατικού εξαιτίας του τύπου της παθολογικής κατάστασης (για παράδειγμα, όταν είναι επιθυμητή η καθυστέρηση της έναρξης δράσης του φαρμάκου, όπως σε περιπτώσεις πρωινής αρθρίτιδας ή αϋπνίας που εμφανίζεται πολύ αργά τη νύχτα).

4) Η καθυστέρηση της αποδέσμευσης ή εκδήλωσης κάποιας συγκεκριμένης δράσης μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα (για παράδειγμα, όταν είναι ανεπιθύμητη η αποδέσμευση των ερεθιστικών αλάτων του σιδήρου στο στόμαχο).

5) Η τοπική και εξειδικευμένη δράση μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Για παράδειγμα, όταν είναι επιθυμητή η τοπική δράση κορτικοστεροϊδών στο παχύ έντερο για αντιμετώπιση συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου (irritable bowel syndrome) ή ιδιοπαθών φλεγμωδών νόσων του εντέρου (inflammatory bowel disease) (27).

3.3. Πλεονεκτήματα – μειονεκτήματα συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Η σωστή επιλογή των προς μορφοποίηση δραστικών ουσιών καθώς και της τεχνολογικής μεθόδου παρασκευής του σκευάσματος, σε συνδυασμό με τις βελτιωμένες μεθόδους παρασκευής παρέχουν την δυνατότητα ελέγχου και αποφυγής πολλών μειονεκτημάτων. Παράλληλα, τυγχάνουν πλέον καθολικής αναγνώρισης τα σημαντικά πλεονεκτήματα που παρέχονται από τα σκευάσματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Παρακάτω αναγράφονται τα σπουδαιότερα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα (32,33).

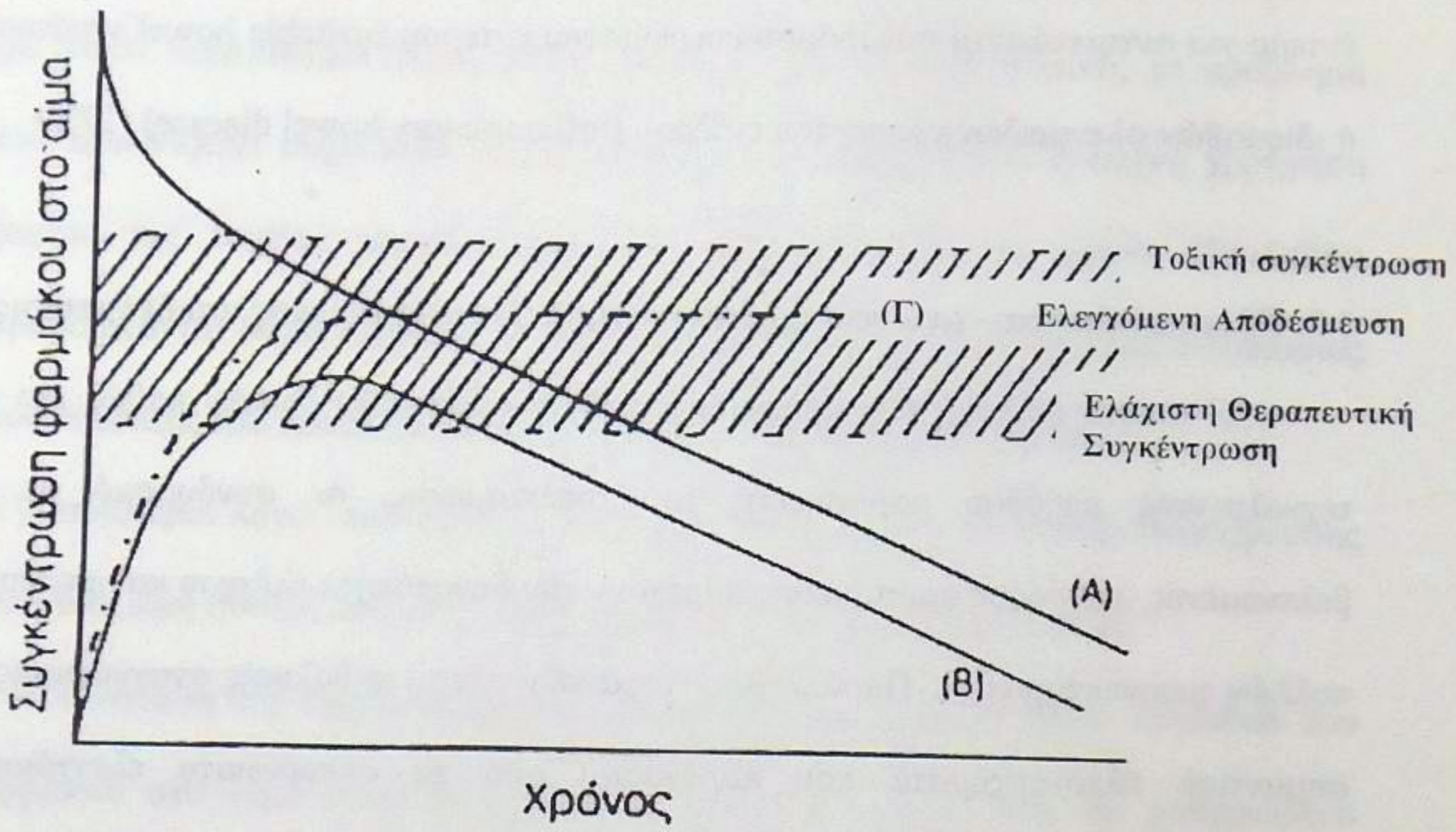
Πλεονεκτήματα :

1- Η ελάττωση της συχνότητας χορήγησης (μία ως δύο φορές ημερησίως για τα από το στόμα χορηγούμενα μέχρι και χορήγηση "εφ'άπαξ" ετησίως για εμφυτευόμενα

Digitized by Birzeit University Library

σκευάσματα), η οποία διευκολύνει την τήρηση του θεραπευτικού σχήματος καΐ αυξάνει την αποδοχή του σκευάσματος από τους ασθενείς.

2- Η διατήρηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στο αίμα για μεγάλο χρονικό διάστημα, μεγαλύτερο από το επιτυγχανόμενο με "εφ'άπαξ" ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση απλών δόσεων. Αυτό διασφαλίζει τη συνεχή φαρμακολογική δράση, ιδιαίτερα δε κατά τη διάρκεια της νυχτερινής κατάκλισης χωρίς να είναι απαραίτητη η αφύπνιση του ασθενούς για τη λήψη νέας δόσης (**Σχήμα** A.2).

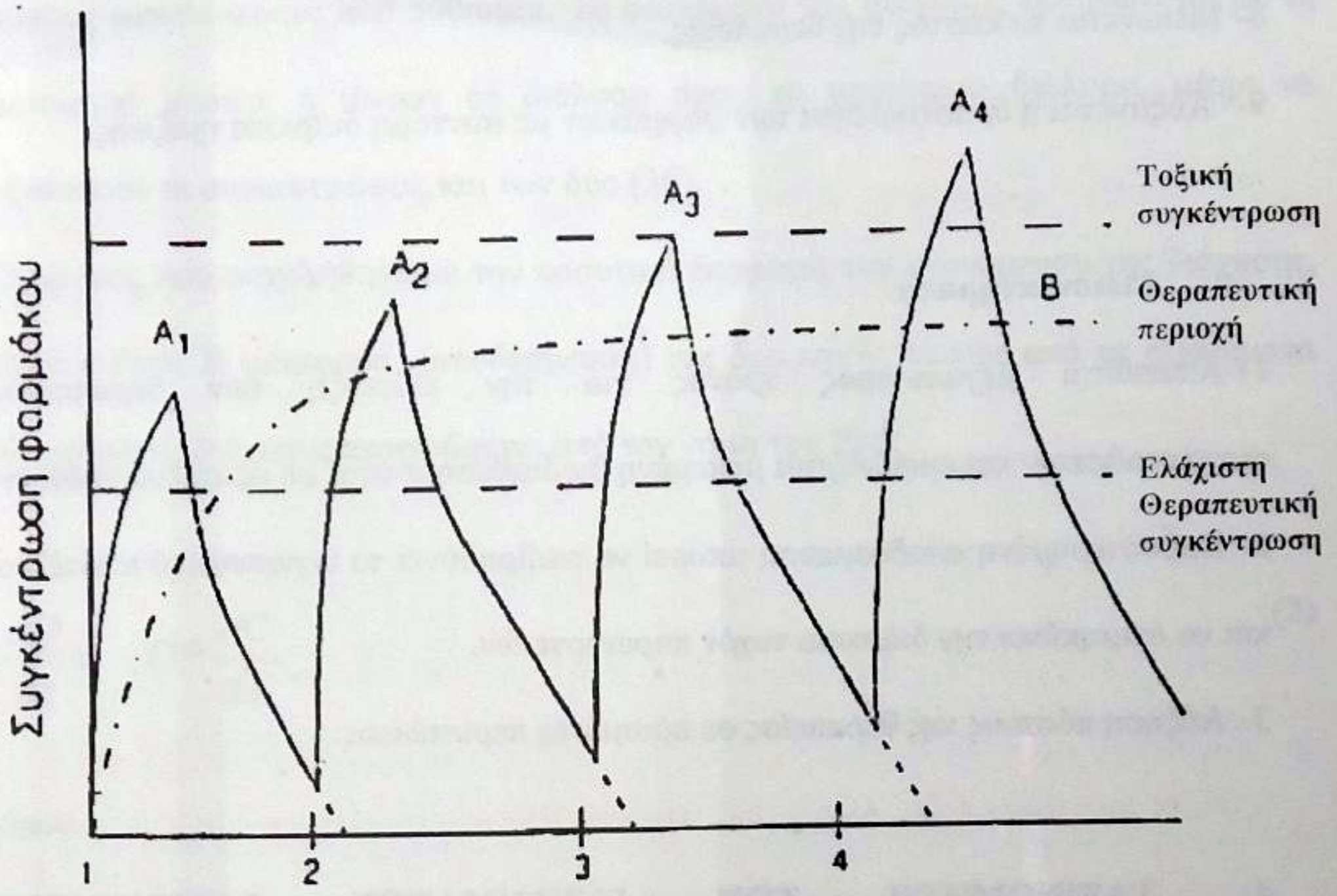


Σχήμα A.2 : Συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο αίμα μετά από χορήγηση : Α) ενδοφλέβια Β) από το στόμα και ενδομυϊκά και Γ) μέσω συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

3- Η ελάττωση των διακυμάνσεων των επιπέδων της δραστικής ουσίας στο αίμα, φαινόμενο το οποίο ελαττώνει τις δυσάρεστες ή και τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να παρατηρηθούν κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση συμβατικών

Digitized by Birzeit University Library

φαρμακομορφών, εξαιτίας των παροδικά υψηλών συγκεντρώσεων **(Σχήμα Α.3)**. Έτσι μειώνεται και η συνολικά απαιτούμενη ποσότητα δραστικής ουσίας, με οφέλη τόσο θεραπευτικά όσο και οικονομικά.



Σχήμα Α.3 : Συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσεων συνήθων φαρμακευτικών μορφών (A_1, A_2, A_3 ...) και ενός ιδανικού προϊόντος ελεγχόμενης αποδέσμευσης (B).

4- Αυξάνεται η διάρκεια δράσεως και έτσι ελαχιστοποιείται η συμμετοχή του ασθενούς διότι αποφεύγονται οι αλλεπάλληλες λήψεις π.χ. νυκτερινές δόσεις.

5- Χορηγείται μικρότερο ποσό φαρμάκου γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση η εξαφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο ασθενής λαμβάνει

Digitized by Birzeit University Library

μικρότερη ποσότητα φαρμάκου γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό στις χρόνιες παθήσεις επειδή αποφεύγεται η συσσώρευση του στον οργανισμό.

6- Αυξάνεται η βιοδιαθεσιμότητα σε αρκετά φάρμακα.

7- Αποφεύγεται ο ερεθισμός του γαστρεντερικού συστήματος.

8- Μειώνεται το κόστος της θεραπείας.

9- Αυξάνεται η δραστικότητα των φαρμάκων με σύντομη διάρκεια ημιζωής.

Μειονεκτήματα

1- Απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος για την επίτευξη των θεραπευτικών συγκεντρώσεων και εμφανίζεται μειωμένη βιοδιαθεσημότητα σε ορισμένα προϊόντα.

2- Καθυστερημένη αποδέσμευση μπορεί να επιβραδύνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα και να επιμηκύνει την διάρκεια τυχόν παρενεργειών.

3- Αύξηση κόστους της θεραπείας σε ορισμένες περιπτώσεις.

4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Τα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες (34,35) :

Α) Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από την διάχυσή της διαμέσου του πολυμερούς (Diffusion- Controlled Devices).

Β) Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από την διείσδυση του διαλύτη εντός του συστήματος (Solvent- Controlled Devices).

Γ) Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από χημική αντίδραση (Chemically- Controlled Devices).

Digitized by Birzeit University Library

4.1. Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από την διάχυσή της διαμέσου του πολυμερούς

Η διάχυση εκδηλώνεται όταν ένα υγρό ή αραιότερο διάλυμα βρίσκεται σε άμεση επαφή με πυκνότερο διάλυμα, είτε σε έμμεση μέσω πορώδους μεμβράνης με πόρους μεγαλύτερους από 500mμm. Το φαινόμενο της διάχυσης εκδηλώνεται με τη μεταφορά μορίων ή ιόντων σε διάλυση προς το αραιότερο διάλυμα, μέχρι να εξισωθούν οι συγκεντρώσεις και των δύο (36).

Ο πρώτος που ασχολήθηκε με την ποσοτική έκφραση του φαινόμενου της διάχυσης, ήταν ο Fick. Η μεταφορά (αποδέσμευση) της δραστικής ουσίας από τα συστήματα ελεγχόμενης διάχυσης περιγράφεται από τον νόμο του Fick :

$$\frac{dQ}{dt} = -D * \frac{dC}{dX} \qquad (2)$$

όπου :

$\frac{dQ}{dt}$ = η ταχύτητα διέλευσης της διαλυμένης ουσίας διαμέσου της μεμβράνης.

D = Συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου στην μεμβράνη.

$\frac{dC}{dX}$ = η μεταβολή συγκέντρωσης του φαρμάκου στην μεμβράνη σε απόσταση X.

(34).

Το αρνητικό πρόσημο δείχνει ότι η διάχυση γίνεται από την μεγάλη συγκέντρωση προς την μικρή.

Τα σκευάσματα ελεγχόμενης διάχυσης διακρίνονται σε δύο κατηγορίες :

1) Σκευάσματα τύπου μήτρας (Monolithic Devices)

2) Σκευάσματα τύπου δεξαμενής (Reservoir Devices)

Digitized by Birzeit University Library

4.1.1. Σκευάσματα τύπου μήτρας

Τα σκευάσματα τύπου μήτρας ορίζονται εκείνες οι υδρόφιλες μήτρες που περιέχουν μια δραστική ουσία ομοιόμορφα διαλυμένη ή απαιωρημένη (διασπαρμένη) στην μάζα του πολυμερούς. Είναι ομοιογενείς εξαιτίας της μεθόδου παρασκευής. Οι μήτρες αυτές χορηγούνται είτε στη διογκωμένη ελαστική κατάσταση είτε στην ξηρή υαλώδη κατάσταση (37).

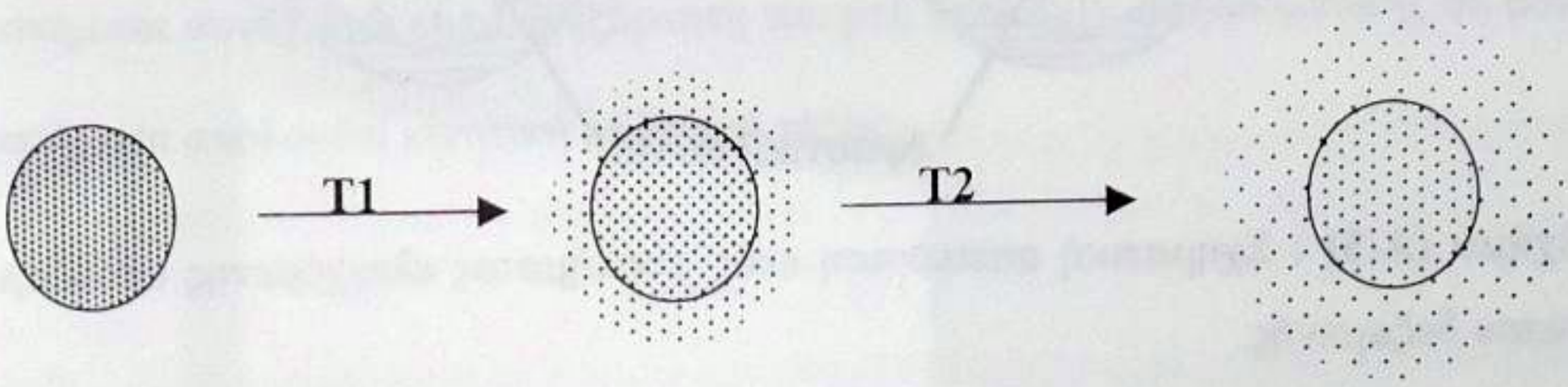
Στην παρασκευή των σκευασμάτων τύπου μήτρας χρησιμοποιούνται κατ'εξοχήν συνθετικά πολυμερή τα οποία είναι υδατοδιαλυτά και παρουσιάζουν σχετικά περιορισμένη διόγκωση σε υδατικό περιβάλλον, λόγω της ύπαρξης είτε μονίμων ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ των μοριακών αλυσίδων τους (convalently cross-linked polymers) είτε κρυσταλλικών κέντρων.

Η παρασκευή τους γίνεται με ενσωμάτωση της δραστικής ουσίας στο υδρόφιλο πολυμερές. Προς τούτο γίνεται εμβάπτιση του πολυμερούς μέσα σε πυκνό διάλυμα της δραστικής ουσίας σε κάποιον θερμοδυναμικά συμβατό διαλύτη, με αποτέλεσμα η ουσία να εισέρχεται μέσα στη μήτρα με παθητική διάχυση μέχρι να φθάσει το σημείο ισορροπίας των συγκεντρώσεων. Στην συνέχεια το φορτωμένο με δραστική ουσία σύστημα ξηραίνεται προς απομάκρυνση του διαλύτη.

Η αποδέσμευση του φαρμάκου από αυτές τις μήτρες δεν ακολουθεί συνήθως κινητική μηδενικής τάξεως. Κατά την εισαγωγή της μήτρας σε υδατικό περιβάλλον, συμπεριλαμβάνει δύο ταυτόχρονες διεργασίες : την διείσδυση του ύδατος και την διάχυση της διαλυμένης ουσίας. Καθώς το νερό διεισδύει τη μήτρα, το αρχικό ξηρό πολυμερές αρχίζει να ενυδατώνεται και να διογκώνεται, με αποτέλεσμα την αύξηση του αρχικού όγκου της μήτρας. Το διογκούμενο πολυμερές βρίσκεται πλέον στην ελαστική (rubbery) κατάσταση του, στην οποία η διαπερατότητά του είναι πολύ αυξημένη. Σ'αυτήν την φάση, η διαλυμένη δραστική ουσία μπορεί να διαχυθεί

Digitized by Birzeit University Library

ελεύθερα προς το περιβάλλον υγρό. Η πορεία παθητικής αυτής διάχυσης διέπεται από τους νόμους του Fick (38).



Σχήμα (Α.4) : Σχηματική απεικόνιση ενός συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης τύπου μήτρας.

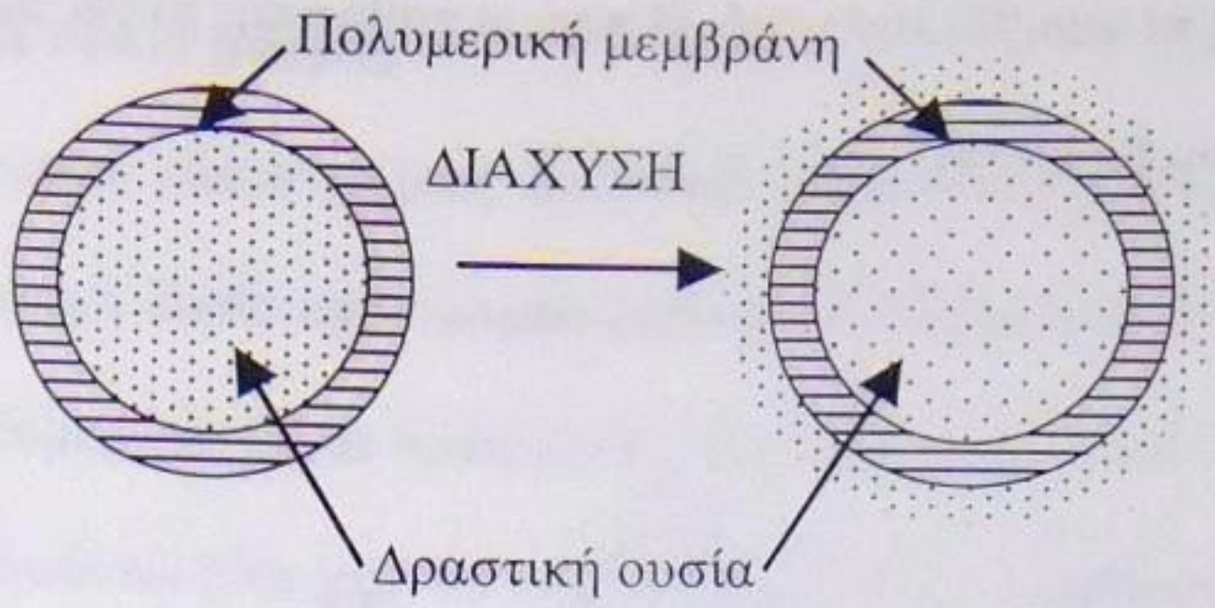
4.1.2. Σκευάσματα τύπου δεξαμενής

Η δραστική ουσία στα συστήματα δεξαμενής περιέχεται εντός του πυρήνα ο οποίος περιβάλλεται από μία μεμβράνη η οποία ελέγχει τον ρυθμό αποδέσμευσης **(Σχήμα (Α.5))**. Η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας γίνεται με διείσδυση και διάχυση των μορίων της δραστικής ουσίας εντός της μεμβράνης και στη συνέχεια προς το υγρό που περιβάλλει το σύστημα και ανταλλάσσονται με τα μόρια του υγρού, δηλαδή από την περιοχή της μεγαλύτερης συγκέντρωσης προς την περιοχή της μικρότερης συγκέντρωσης και περιγράφεται από τον νόμο του Fick. (34)

Παράγοντες όπως το πάχος και η σκληρότητα της μεμβράνης, καθώς και η περιεκτικότητα του πολυμερούς στην επικάλυψη επηρεάζουν σημαντικά τον ρυθμό αποδέσμευσης από τα συστήματα αυτά (39).

Τα συστήματα τύπου δεξαμενής δίνουν μηδενοταξική αποδέσμευση του φαρμάκου και είναι απαραίτητο για να επιτυγχάνεται σταθερός ρυθμός αποδέσμευσης, να διατηρείται σταθερή επιφάνεια, σταθερή απόσταση διάχυσης, συγκέντρωσης και σταθερός συντελεστής διάχυσης (35).

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα (Α.5) : Σχηματική απεικόνιση ενός συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης τύπου δεξαμενής.

4.2. Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από την διείσδυση του διαλύτη εντός του συστήματος.

Στα συστήματα αυτά η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας εξαρτάται από την διείσδυση του διαλύτη στο σύστημα. Ανάλογα με τον μηχανισμό διείσδυσης τα συστήματα αυτά διακρίνονται σε δύο κατηγορίες :

Α) Ωσμωτικά συστήματα (Osmotically-Controlled Devices).

Β) Διογκούμενα συστήματα (Swelling-Controlled Devices).

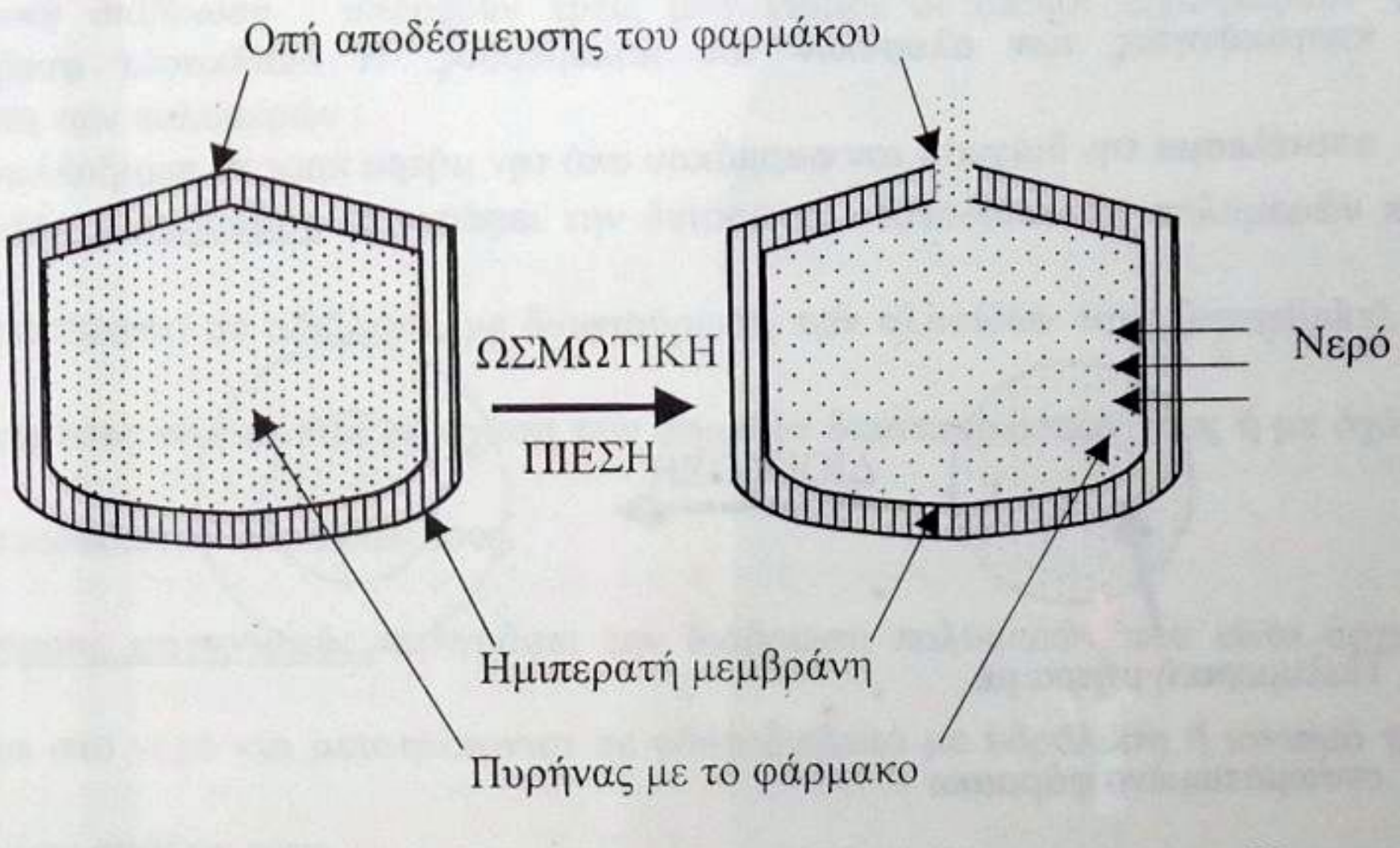
4.2.1. Ωσμωτικά συστήματα

Στα ωσμωτικά συστήματα η πίεση που δημιουργείται από την διείσδυση του διαλύτη εντός του συστήματος είναι ο παράγων που προκαλεί την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Σε αυτά τα συστήματα το φάρμακο περιέχεται εντός του πυρήνα το οποίο περιβάλλεται από μία ημιπερατή μεμβράνη (**Σχήμα (Α.6)**).

Στην μεμβράνη υπάρχει μία οπή εξόδου η οποία πρέπει να έχει τέτοιο μέγεθος ώστε να μην επιτρέπει την διάχυση του φαρμάκου προς το περιβάλλον. Όταν το σύστημα έρχεται σε επαφή με υδατικό περιβάλλον, το υγρό διέρχεται δια μέσου της μεμβράνης και διαλυτοποιεί μέρος του φαρμάκου που βρίσκεται εντός της μεμβράνης. Όταν το σύστημα διογκωθεί το διαλυμένο φάρμακο αρχίζει να

Digitized by Birzeit University Library

αποβάλλεται συνεχώς από την μικρή οπή προς τα έξω. Η αποδέσμευση εξαρτάται από τον όγκο του υγρού που εισέρχεται στο σύστημα και από την διαλυτότητα του φαρμάκου (αδιάλυτα η δυσδιάλυτα στα γαστρικά υγρά δεν χρησιμοποιούνται στα συστήματα αυτά), ενώ είναι ανεξάρτητη του pH. Ο ρυθμός αποδέσμευσης σε αυτά τα συστήματα ακολουθεί κινητική μηδενική τάξης.



Σχήμα (Α.6) : Σχηματική απεικόνιση ενός συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης που ελέγχεται από φαινόμενο ωσμωτικής πίεσης.

4.2.2. Διογκούμενα συστήματα

Στην σχετική βιβλιογραφία τα συστήματα αυτά έχουν αναφερθεί με διαφόρους τρόπους. Για παράδειγμα, ο Peppas (12) χρησιμοποίησε την έκφραση διογκούμενα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης (Swelling-Controlled release systems), ο Lee (40) τα ονόμασε υδρογέλες μήτρες (Hydrogel Matrices), ο Lippold (41) χρησιμοποίησε τον ορισμό υδροκολλοειδείς μήτρες (Hydrocolloid Matrices), ο Ford (12) πρότεινε την φαρμακευτική έκφραση δισκία από υδρόφιλες μήτρες (Hydrophilic Matrix Tablets).

Digitized by Birzeit University Library

Στα συστήματα αυτά το φάρμακο κατανέμεται ομοιομογενώς εντός υδρόφιλου πολυμερικού υλικού το οποίο βρίσκεται στην υαλώδη κατάσταση. Όταν μήτρα από το παραπάνω μίγμα έλθει σε επαφή με διάλυμα, με το οποίο είναι θερμοδυναμικά συμβατό, ο διαλύτης αρχίζει να διεισδύει εντός της μήτρας (**Σχήμα (Α.7)**). Η διείσδυση του διαλύτη προκαλεί την βαθμιαία διόγκωση του πολυμερούς, λόγω ενυδάτωσής του. Το φαινόμενο αυτό οδηγεί σε σημαντικές δομικές αλλαγές της μήτρας, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται μακρομοριακές χαλαρώσεις και αύξηση της κινητικότητας των αλυσίδων του πολυμερούς. Η διαδικασία αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την διάχυση τον φαρμάκου από την μήτρα προς το περιβάλλον.



Πολυμερική μήτρα με ενσωματωμένο φάρμακο

Σχήμα (Α.7) : Σχηματική απεικόνιση ενός συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης που ελέγχεται από τη διόγκωση του πολυμερούς.

4.3. Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από χημική αντίδραση

Στα συστήματα αυτά, ο ρυθμός αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας ελέγχεται από μία χημική αντίδραση η οποία μπορεί να είναι υδρόλυση η μία ενζυματική αντίδραση. Τα συστήματα αυτά χωρίζονται σε δύο κατηγορίες (42) :

Α) Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από την διάβρωση του πολυμερούς.

Digitized by Birzeit University Library

Β) Συστήματα στα οποία η δραστική ουσία είναι χημικά συνδεδεμένη με το πολυμερές.

4.3.1. Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από την διάβρωση του πολυμερούς

Ο μηχανισμός της διάβρωσης του πολυμερούς μπορεί να περιγράφεται χημικά η φυσικά.

Α) *Χημική διάβρωση* : υπάρχουν τρεις μηχανισμοί οι οποίοι περιγράφουν την διάβρωση των πολυμερών :

Ο πρώτος μηχανισμός περιγράφει την διάβρωση υδατοδιαλυτών πολυμερών που έχουν μετατραπεί σε αδιάλυτα, με διασταύρωση των αλυσίδων τους (crosslinks). Η διάβρωση τους γίνεται είτε με σχάση των σημείων διασταυρώσεων τους ή με σχάση των υδατοδιαλυτών αλυσίδων τους.

Ο δεύτερος μηχανισμός περιγράφει την διάβρωση πολυμερών που είναι αρχικά αδιάλυτα στο νερό και μετατρέπονται σε υδατοδιαλυτά με υδρόλυση ή ιονισμό των υδρόφοβων ομάδων τους.

Ο τρίτος μηχανισμός περιγράφει την διάβρωση πολυμερών που είναι αδιάλυτα στο νερό και έχουν πολύ μεγάλο μοριακό βάρος, τα οποία μετατρέπονται σε μικρά υδατοδιαλυτά μόρια, λόγω υδρολυτικής σχάσης των ασταθών δεσμών.

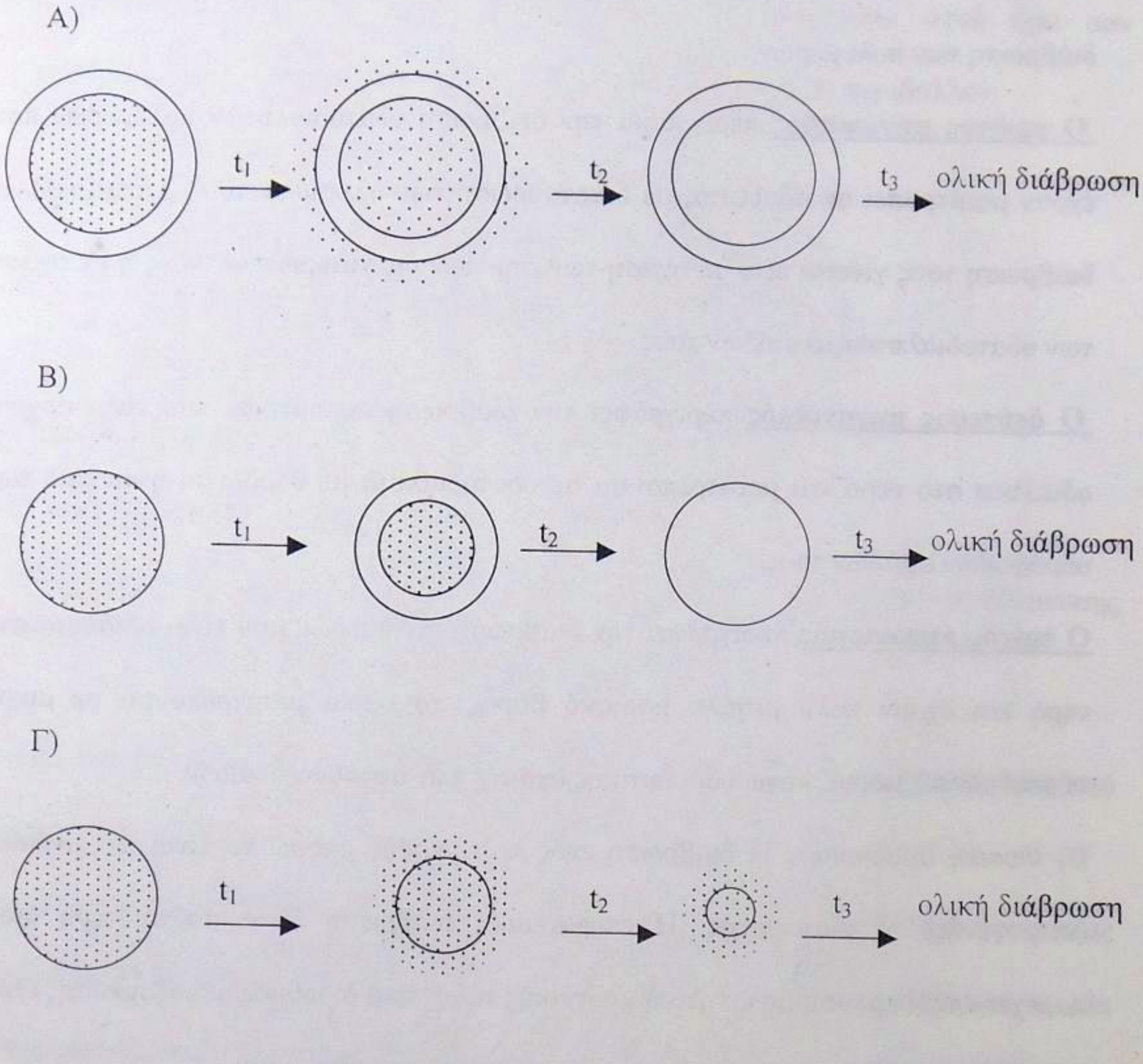
Β) *Φυσική διάβρωση* : Η διάβρωση ενός πολυμερούς μπορεί να είναι επιφανειακή (ετερογενής), ή ομοιογενής. Η επιφανειακή διάβρωση είναι προτιμότερη διότι παρέχει αποδέσμευση με κινητική μηδενικής τάξης, και ο ρυθμός αποδέσμευσης είναι ανεξάρτητος από τις χημικές και φυσικές ιδιότητες του φαρμάκου.

Η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από τα συστήματα αυτά λαμβάνει χώρα με ένα από τους παρακάτω μηχανισμούς :

Digitized by Birzeit University Library

Στην πρώτη περίπτωση το φάρμακο είναι συνδεδεμένο με το πολυμερές και η αποδέσμευσή του πραγματοποιείται με σχάση του από την αλυσίδα του πολυμερούς με υδρόλυση.

Στη δεύτερη περίπτωση η δραστική ουσία περιέχεται στο πυρήνα ο οποίος περιβάλλεται από μια μεμβράνη που αποτελείται από πολυμερές που διαβρώνεται (**Σχήμα (Α.8-Α)**) , η οποία ρυθμίζει την αποδέσμευση του φαρμάκου από την



Σχήμα (Α.8) : Σχηματική απεικόνιση συστημάτων στα οποία η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από την διάβρωση του πολυμερούς.

Digitized by Birzeit University Library

δεξαμενή (την οποία περιβάλλει). Επειδή δεν απαιτείται σταθερή αποδέσμευση του φαρμάκου από το σύστημα θα πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα φροντίδα ώστε η μεμβράνη να μην διασπάται μέχρι να ολοκληρωθεί η αποδέσμευση ολόκληρης της ποσότητας του φαρμάκου.

Στην τρίτη περίπτωση το δραστικό συστατικό κατανέμεται ομοιόμορφα εντός του πολυμερούς και η αποδέσμευση του φαρμάκου από την δημιουργούμενη υδροφιλική η υδροφοβική μήτρα επιτυγχάνεται είτε με διάχυση **(Σχήμα (Α.8-Β))** είτε με διάβρωση **(Σχήμα (Α.8-Γ))** είτε δια συνδυασμού αυτών.

4.3.2. Συστήματα στα οποία η δραστική ουσία είναι χημικά συνδεδεμένη με τον πολυμερικό φορέα

Σε αυτά τα συστήματα η διάβρωση γίνεται με υδρολυτική ή ενζυμική σχάση των ασταθών δεσμών. Είναι προφανές ότι ο τύπος του δεσμού δραστικής ουσίας-πολυμερικού φορέα διαφέρει ανάλογα με το είδος της δραστικής ουσίας. Τα συστήματα που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία μπορούν να χωριστούν σε δύο υποκατηγορίες :

Α- Στην πρώτη δημιουργείται χημικός δεσμός μεταξύ δραστικής ουσίας και πολυμερούς.

Β- Στη δεύτερη γίνεται συμπολυμερισμός της δραστικής ουσίας ή των προϊόντων τους.

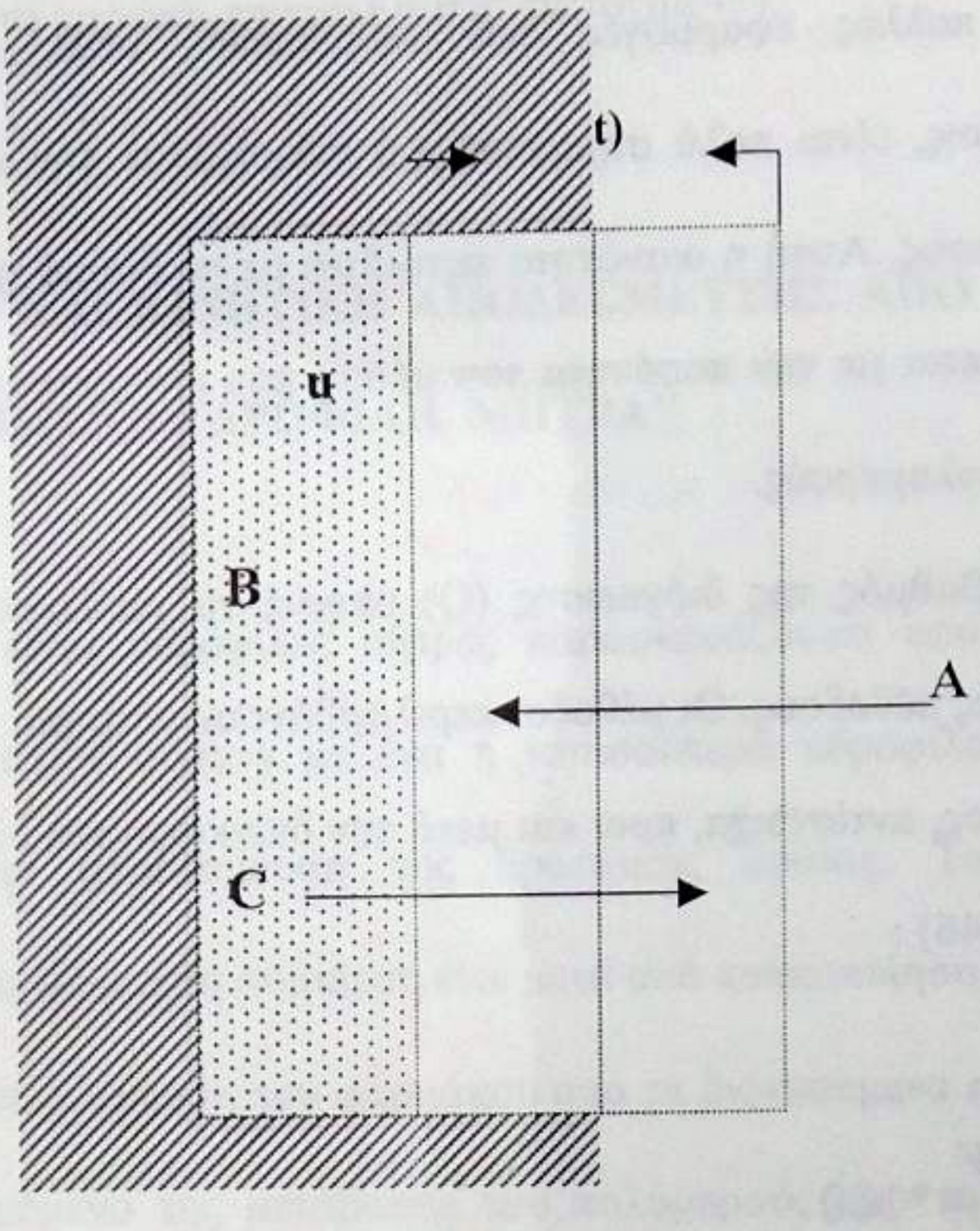
Η αποδέσμευση από τα συστήματα αυτού του τύπου ελέγχεται από την κινητική της σχάσης του συγκεκριμένου δεσμού.

Digitized by Birzeit University Library

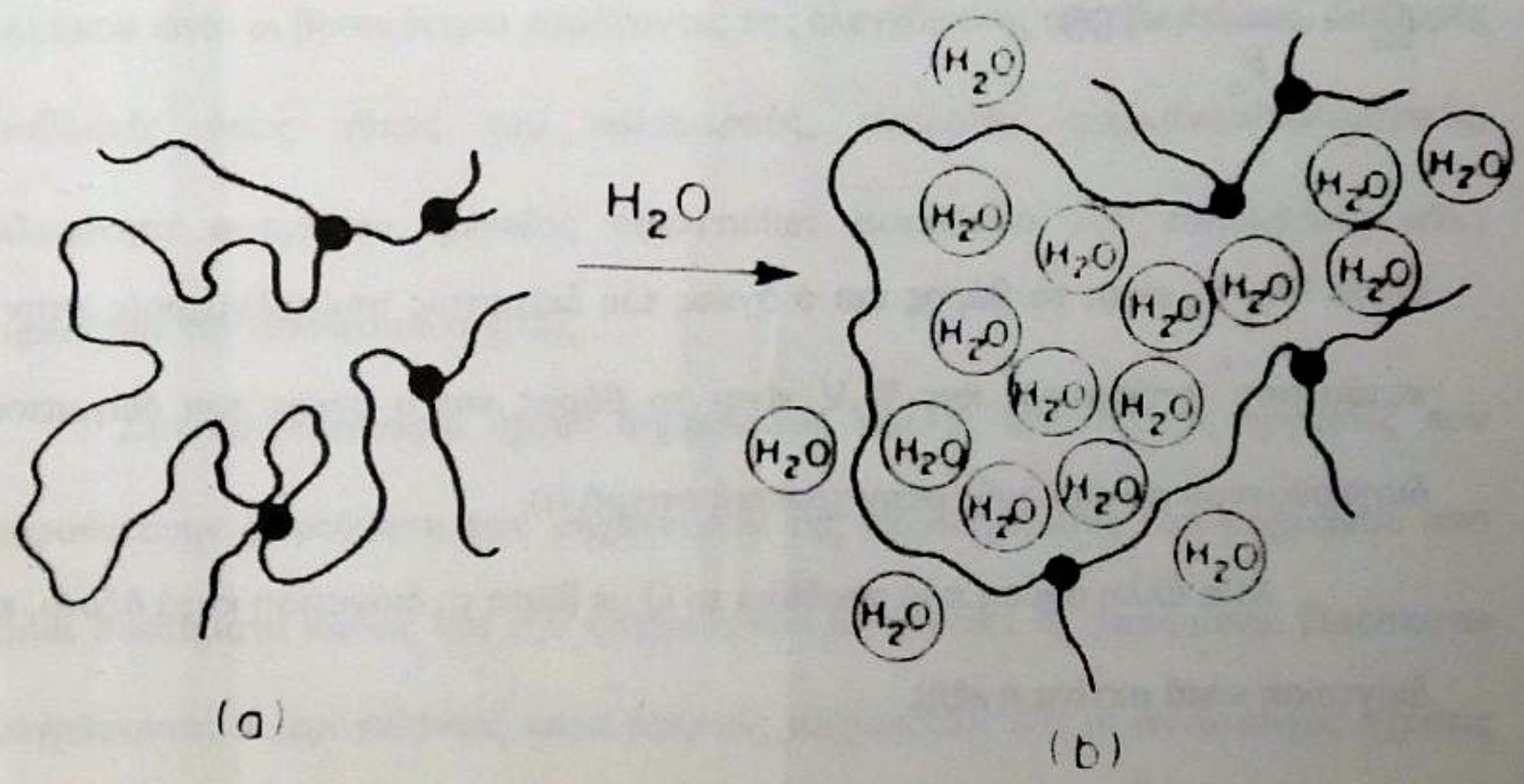
5. ΔΙΟΓΚΩΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ

Στην ξηρή κατάσταση τα περισσότερα πολυμερή εμφανίζουν τις ιδιότητες της υάλου δηλαδή εμφανίζουν σκληρότητα, ευθρυπτότητα κλπ. Όταν όμως τοποθετηθούν σε ένα μέσο διάλυσης, με το οποίο είναι θερμοδυναμικά συμβατά, υφίστανται μία έντονη μεταβολή των ιδιοτήτων τους και ειδικότερα της θερμοκρασίας υαλώδους μετάπτωσης (Tg) του πολυμερούς που μειώνεται μέχρι να προσεγγίζει τελικά την θερμοκρασία περιβάλλοντος (37°C). Έτσι, κατά την επαφή του πολυμερούς με το μέσο διάλυσης, διαβρέχεται και τα μόρια του μέσου διάλυσης διεισδύουν εντός της μάζας του. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, οι αλυσίδες του πολυμερούς να αποκτούν αυξημένη κινητικότητα, να απομακρύνονται σταδιακά η μία από την άλλη και να αυξάνεται η απόσταση αρχή-τέλος των μορίων του πολυμερούς (τα φαινόμενα της χαλάρωσης "relaxation phenomena"). Στην συνέχεια της διαδικασίας σχηματίζεται μία στιβάδα γέλης γύρω από την μάζα του πολυμερούς, η οποία μεταβάλλεται συνεχώς **(Σχήματα (Α.9, Α.10))** (19,43,44). Κάτω από αυτές τις συνθήκες το διογκούμενο πολυμερές βρίσκεται πλέον στην ελαστική (rubbery) κατάστασή του, στην οποία η διαπερατότητά του είναι πολύ αυξημένη. Η τελική ποσότητα του μέσου διάλυσης που απορροφάται εξαρτάται από την υδροφιλικότητα του πολυμερούς και το βαθμό δικτύωσης και μπορεί να ξεπεράσει και το 100%.

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα (A.9) : Διογκούμενο σύστημα ελεγχόμενης αποδέσμευσης, όπου B είναι το διογκούμενο πολυμερές, A είναι το υγρό που προκαλεί την διόγκωση,C είναι το φάρμακο.



Σχήμα (A.10) : Μεταβολή στις διαστάσεις των μακρομοριακών αλυσίδων του πολυμερούς κατά την διόγκωση.

Digitized by Birzeit University Library

5.1. Βαθμός της διόγκωσης

Σε πολλές εφαρμογές των πολυμερών, όπως αυτή της ελεγχόμενης αποδέσμευσης, είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε την ικανότητα και το βαθμό διόγκωσής τους. Αυτή η ικανότητα εκτιμάται με το βαθμό η το ποσοστό διόγκωσης, που εκφράζεται με την ποσότητα του μέσου που απορροφάται ανά μονάδα μάζας ή όγκου του πολυμερούς.

Ο βαθμός της διόγκωσης (Q) μπορεί να υπολογιστεί με βαρομετρικές ή ογκομετρικές μεθόδους. Οι μέθοδοι περιλαμβάνουν μέτρηση του βάρους ή του όγκου του δείγματος, αντίστοιχα, πριν και μετά την διόγκωση και δίνεται από τις παρακάτω σχέσεις (45,46) :

$$Q_w = \frac{W - W_o}{W_o} * 100 \qquad (3)$$

ή

$$Q_v = \frac{V - V_o}{V_o} * 100 \qquad (4)$$

Όπου W_0, V_0 είναι το βάρος και ο όγκος του δείγματος του πολυμερούς στην ξηρή κατάσταση αντίστοιχα, και W,V είναι το βάρος και ο όγκος του δείγματος του διογκούμενου πολυμερούς στην χρονική στιγμή (t).

Μία άλλη σχέση που αποδίδει το Q με βάση τη διόγκωση κατά άξονα, και τη διόγκωση κατά ακτίνα η εξής :

$$Q = \frac{V_t}{V_o} = \left(\frac{R_t}{R_o}\right)^2 \cdot \left(\frac{L_t}{L_o}\right) \qquad (5)$$

Digitized by Birzeit University Library

Όπου V_t και V_o είναι οι όγκοι, R_t και R_o είναι η ακτίνα, L_t και L_o είναι ο πάχος την χρονική στιγμή t και τη χρονική στιγμή t = 0 αντίστοιχα(47).

6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ "ΔΙΟΓΚΩΜΕΝΗ ΥΔΡΟΦΙΛΗ ΜΗΤΡΑ"

6.1. Εισαγωγή

Δισκία που είναι υδρόφιλες μήτρες παρασκευάζονται από μίγμα μίας ή περισσότερων δραστικών ουσιών με ένα ή περισσότερα υδρόφιλα πολυμερή, τα οποία ελέγχουν την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Τα δισκία αυτά παρασκευάζονται είτε με άμεση συμπίεση είτε μετά από κοκκοποίηση.

Γενικά, η αποδέσμευση του φαρμάκου από τα διογκούμενα συστήματα είναι βασισμένη στο φαινόμενο της μετάβασης του πολυμερούς από την υαλώδη στην ελαστική μορφή (glassy- rubbery transition) λόγω της διείσδυσης του διαλύτη (νερό) στην μάζα του πολυμερούς. Αν και η αλληλεπίδραση μεταξύ νερού, πολυμερούς και φαρμάκου είναι οι βασικότεροι παράγοντες της ελεγχόμενης αποδέσμευσης, διάφορες μεταβλητές όπως τύπος του πολυμερούς, αναλογία φαρμάκου/πολυμερούς, διαλυτότητα φαρμάκου, μέγεθος σωματιδίων φαρμάκου και πολυμερούς κτλ., επηρεάζουν την αποδέσμευση(48).

Στην βιβλιογραφία έχουν δημοσιευτεί πολλές ερευνητικές εργασίες που αφορούν στην διερεύνηση των μηχανισμών της αποδέσμευσης του φαρμάκου από τέτοια συστήματα καθώς και την κινητική που ακολουθεί το φαινόμενο. Παρακάτω αναγράφονται οι προταθέντες κατά καιρούς μηχανισμοί και οι αντίστοιχες σχέσεις που συνδέουν το ποσό της αποδέσμευσης δραστικής ουσίας με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

6.2. Η σχέση Higuchi

Το πρότυπο προτάθηκε από τους T. Higuchi και W.I. Higuchi (49,50) , και προοριζόταν αρχικά προς εφαρμογή στα δισκία τύπου αδιάλυτης μήτρας. Οι Lapidus και Lordi ήταν οι πρώτοι που πρότειναν την εφαρμογή του προτύπου Higuchi και στην αποδέσμευση φαρμάκου από υδρόφιλες μήτρες(51,52).

Σύμφωνα με το πρότυπο Higuchi, όταν η υδρόφιλη μήτρα βρεθεί στο μέσο διάλυσης παρατηρείται αρχικά γρήγορη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας, στην συνέχεια γίνεται η ενυδάτωση του πολυμερούς και σχηματίζεται μια στιβάδα γέλης στην επιφάνεια της μήτρας. Αφού σχηματιστεί ένα συνεχές επιφανειακό στρώμα γέλης, η διείσδυση του ύδατος στην μήτρα μπορεί να θεωρηθεί σαν ένα μέτωπο που κίνείται προς το εσωτερικό της μάζας του δισκίου ενυδατώντας το πολυμερές και διαλύοντας την δραστική ουσία, η οποία στην συνέχεια διαχέεται έξω από την διογκωμένη μήτρα (52). Όταν η δραστική ουσία έχει μικρή υδατοδιαλυτότητα, παρά την ενυδάτωση του πολυμερούς, μπορεί να μην έχει τελείως διαλυθεί, οπότε η διάχυση ξεκινά από ένα κεκορεσμένο διάλυμα. Η σχέση που δίνει το ποσό της δραστικής ουσίας το οποίο αποδεσμεύεται (από την μία μόνο επιφάνεια ενός δισκίου) σε σχέση με το χρόνο, είναι η εξής :

$$M_t = S\left[\frac{D}{\tau} * \Sigma C_s \left(2\frac{Mo}{V} - \Sigma C_s\right)\right]^{1/2} * t^{1/2} \qquad (6)$$

Αν η δραστική ουσία έχει μεγάλη υδατοδιαλυτότητα, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα να διαλυθεί πλήρως κατά την ενυδάτωση της μήτρας, η σχέση που ισχύει είναι η παρακάτω (52,53) :

Digitized by Birzeit University Library

$$M_t = \left[2Mo\left(\frac{S}{V}\right)\left(\frac{D}{\pi . \tau}\right)^{1/2} \right] * t^{1/2} \qquad (7)$$

Όπου:

M_t = Ποσότητα της δραστικής ουσίας που αποδεσμεύεται σε χρόνο t.

Mo = Αρχική ποσότητα της δραστικής ουσίας μέσα στη μήτρα.

S = Δραστική επιφάνεια της διάχυσης.

V = Δραστικός όγκος της ενυδατωμένης μήτρας.

C_s= Συγκέντρωση κορεσμού της δραστικής ουσίας στο μέσο διάλυσης.

Σ = Πορώδες της ενυδατωμένης μήτρας.

D = Συντελεστής διάχυσης της δραστικής ουσίας μέσα στην ενυδατωμένη μήτρα.

τ = Στρεβλότητα (tortuosity) της ενυδατωμένης μήτρας.

Οι σχέσεις (6) και (7) ισχύουν κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις :

1) Οι κόκκοι της δραστικής ουσίας είναι μικροί συγκριτικά με την μέση απόσταση διάχυσης και ομοιόμορφα διεσπαρμένοι στη μήτρα.

2) Μια ψευδο-σταθερή κατάσταση διατηρείται κατά την αποδέσμευση.

3) Η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο διάλυμα διατηρείται μηδενική, C=0.

4) Ο συντελεστής διάχυσης παραμένει σταθερός.

5) Η σχέση (6) ισχύει μόνο όταν $(Mo /V) / (C_s) > 3$ η $(Mo/V) / (\Sigma C_s) > 3$ (54).

Παρά το ότι ο ακριβής προσδιορισμός των διαφόρων παραμέτρων στις σχέσεις (6) και (7) είναι δύσκολος, ακόμα και με την αυστηρή πειραματική τήρηση όλων των προϋποθέσεων, είναι προφανές ότι από τις σχέσεις αυτές προβλέπεται μία ευθύγραμμη εξάρτηση του ποσού της αποδεσμευθείσας δραστικής ουσίας σε σχέση με την τετραγωνική ρίζα του χρόνου.

Digitized by Birzeit University Library

Αν θεωρηθεί ότι οι όροι των σχέσεων (6) και (7) παραμένουν σταθεροί κατά την διάρκεια της αποδέσμευσης, είναι δυνατόν να αντικατασταθούν με μία σταθερά **K**. Έτσι, λαμβάνεται η απλοποιημένη μορφή της σχέσης Higuchi :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K * t^{1/2} \qquad (8)$$

όπου M_∞ = είναι η ολική ποσότητα της δραστικής ουσίας στη μήτρα .

Η σχέση (8) έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα για την ποσοτική περιγραφή της αποδέσμευσης από υδρόφιλες μήτρες, τόσο για αποδέσμευση από μία μόνο πλευρά των δισκίων (51;52,55,56) όσο για αποδέσμευση από όλες τις πλευρές της μήτρας (53,57,58,59).

Η ανεύρεση ικανοποιητικής ευθύγραμμης εξάρτησης του ποσοστού της δραστικής ουσίας που αποδεσμεύεται από την τετραγωνική ρίζα του χρόνου θεωρείται, σύμφωνα με πολλές ερευνητικές εργασίες, επαρκής απόδειξη του μηχανισμού αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας με παθητική διάχυσή της διαμέσου της στιβάδας γέλης.

Το πρότυπο Higuchi, όμως δεν λαμβάνει υπόψη όλες τις διεργασίες που συμβαίνουν κατά την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από μία μήτρα. Το φαινόμενο της διάλυσης (διάβρωση) της μήτρας, το οποίο επηρεάζει την πορεία της αποδέσμευσης και οδηγεί σε αποκλίσεις του ποσού που αποδεσμεύεται σε σχέση με αυτό που προβλέπεται από το πρότυπο Higuchi. Επίσης, η υδρόφιλη μήτρα κατά την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας δεν βρίσκεται πραγματικά σε ισορροπία, αλλά αποτελεί ένα δυναμικό σύστημα που οδηγεί σε μεταβολές της δομής της, οι οποίες

Digitized by Birzeit University Library

επηρεάζουν, μέσω των διαφόρων παραγόντων που προβλέπονται από τις σχέσεις (6) και (7), την πορεία της αποδέσμευσης (51,52,60,61,62).

6.3. Οι σχέσεις της κυβικής ρίζας (Hixson και Crowell) και της πρωτοταξικής κινητικής

Η αδυναμία του προτύπου Higuchi να συμπεριλάβει όλες τις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κατά την διάρκεια της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας, ώθησαν διάφορους ερευνητές στην προσπάθεια πληρέστερης διερεύνησης του μηχανισμού της αποδέσμευσης από υδρόφιλες μήτρες και καθορισμού της κινητικής του φαινομένου.

Ο Bamba και οι συνεργάτες του (63) επιχείρησαν μια πλήρη καταγραφή των διεργασιών που συμβαίνουν κατά την αποδέσμευση, η κάθε μία από τις οποίες μπορεί να αποτελεί το καθοριστικό (δηλαδή το βραδύτερο) στάδιο της διαδικασίας της αποδέσμευσης. Οι διεργασίες που προτάθηκαν είναι οι εξής :

1-Η διείσδυση του ύδατος εντός της μήτρας.

2-Ο ρυθμός σχηματισμού της στιβάδας γέλης (gelation rate).

3-Η διάλυση του φαρμάκου στο νερό που διεισδύει.

4-Η διάχυση του φαρμάκου διαμέσου της γέλης.

5-Η αποδέσμευση με διάχυση διαμέσου πόρων (πρότυπο Higuchi).

Σύμφωνα με τον Bamba και τους συνεργάτες του, εάν ο ρυθμός της αποδέσμευσης καθορίζεται από το ρυθμό διάλυσης της δραστικής ουσίας, τότε η κινητική της αποδέσμευσης θα ακολουθήσει την κινητική της κυβικής ρίζας, σύμφωνα με την σχέση των Hixson- Crowell (64).

Digitized by Birzeit University Library

$$\left(1-\frac{M_t}{M_\infty}\right)^{1/3} = -K * t \qquad (9)$$

Εάν όμως η αποδέσμευση ακολουθεί το πρότυπο Higuchi, τότε θα ισχύει η κινητική της τετραγωνικής ρίζας του χρόνου.

Στην περίπτωση που κάποια άλλη από τις υπόλοιπες τρεις διεργασίες καθορίζει το ρυθμό της αποδέσμευσης θα ισχύει εκθετική κινητική (δηλαδή θα υπάρχει εκθετική εξάρτηση της ελάττωσης του % ποσού της δραστικής ουσίας που απομένει να αποδεσμευτεί από τον χρόνο), οπότε θα ισχύει το πρότυπο της πρωτοταξικής κινητικής που προτάθηκε από τον J.Wanger(65).

$$\ln\left(1-\frac{M_t}{M_\infty}\right) = -K * t \qquad (10)$$

ή

$$m = e^{-k*t} \qquad (11)$$

όπου $m = \frac{M_t}{M_\infty}$

Οι παραπάνω απόψεις υιοθετήθηκαν από πολλούς ερευνητές, οι οποίοι συχνά κατέληξαν σε διαφορετικά συμπεράσματα όσον αφορά στο μηχανισμό αποδέσμευσης και στην κινητική της. Ένα από αυτά ήταν ότι η αποδέσμευση φαρμάκων από υδρόφιλες μήτρες είναι δυνατόν να ακολουθεί, εκτός του εκθετικού προτύπου (63), άλλοτε το πρότυπο Higuchi (59, 66) και άλλοτε το πρότυπο κυβικής ρίζας(67).

Digitized by Birzeit University Library

6.4. Η σχέση Peppas

Η σχέση (12), οι οποία προτάθηκε από τους Peppas και συνεργάτες, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση αποτελεσμάτων αποδέσμευσης(68, 69).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \qquad (12)$$

Όπου :

M_t / M_∞ = το ποσοστό της αποδεσμευθείσας ουσίας σε χρόνο t.

K = σταθερά του ρυθμού αποδέσμευσης.

t = χρόνος αποδέσμευσης.

n = εκθέτης που χαρακτηρίζει την μηχανισμό αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας.

Η εφαρμογή της σχέσης (12) και ο υπολογισμός του εκθέτη n, δίνουν χρήσιμα συμπεράσματα για την κινητική αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από το σύστημα. Συγκεκριμένα, όταν n = 0,5 (για λεπτό film) το ποσοστό της αποδεσμευμένης ουσίας παρουσιάζει ευθύγραμμη σχέση με την τετραγωνική ρίζα του χρόνου (μηχανισμός διάχυσης-νόμος του Fick ή Case I), ενώ όταν n = 1, παρουσιάζει ευθύγραμμη σχέση με το χρόνο (μηδενοταξική αποδέσμευση ή μηχανισμός Case II). Στην ενδιάμεση περίπτωση όπου $0,5<n<1$ η κινητική της αποδέσμευσης είναι μεταξύ των δύο ακραίων καταστάσεων και έχουμε την περίπτωση ανώμαλης διάχυσης.

περίπτωση ανώμαλης διάχυσης.

Πρέπει να επισημάνουμε εδώ ότι για την εξαγωγή της σχέσης (12) και για να είναι δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με το μηχανισμό της αποδέσμευσης με βάση την τιμή του εκθέτη n, θα πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις (70):

Digitized by Birzeit University Library

Α- Στα διογκούμενα συστήματα η διόγκωση της μήτρας να είναι περιορισμένη και συγκεκριμένα όχι μεγαλύτερη από 30% του αρχικού όγκου της.

Β- Η προσαρμογή των δεδομένων γίνεται μόνο για την περιοχή μέχρι 60% της αποδέσμευσης του φαρμάκου, κατά άλλους ερευνητές μέχρι 70% (71) και κατά άλλους αναφέρεται μέχρι 80% (72).

Γ- Η αποδέσμευση να γίνεται σε συνθήκες δεξαμενής (Sink conditions).

Δ- Ο συντελεστής διάχυσης της δραστικής ουσίας να είναι ανεξάρτητος από την συγκέντρωσή της.

Η τιμή του εκθέτη n εξαρτάται από τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά της φαρμακοτεχνικής μορφής. Στον **Πίνακα (Α.2)** που ακολουθεί αναφέρονται οι διαφορετικές τιμές του εκθέτη n για τις δύο ακραίες καταστάσεις ανάλογα με την γεωμετρία της Φ/Μ(70,73).

Πίνακας (Α.2) : Μηχανισμός αποδέσμευσης φαρμάκου για διάφορες τιμές του n, ανάλογα με το σχήμα της φαρμακοτεχνικής μορφής.

ΕΚΘΕΤΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ (n)			Μηχανισμός αποδέσμευσης
Λεπτό Film	Κύλινδρος	Σφαίρα	
0,5	0,45	0,43	Διάχυση
0,5<n<1	0,45<n<0,89	0,43<n<0,85	Ανώμαλη διάχυση
1	0,89	0,85	Case II
n>1	n>0,89	n>0,85	Super Case II

Επίσης, επειδή η προσδιοριζόμενη τιμή του εκθέτη η χαρακτηρίζει ουσιαστικά το μηχανισμό της αποδέσμευσης, απαιτείται αυξημένη στατιστική ακρίβεια του

Digitized by Birzeit University Library

προσδιορισμού της, καλή επαναληψιμότητα και χρήση ορίων εμπιστοσύνης 95% (74). Εάν εμφανίζεται αρκετά υψηλή πειραματική διακύμανση, είναι δυνατόν τα δύο ακραία όρια του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης να καλύπτουν και τις δύο ακραίες τιμές του **n** (75).

6.4.1. Περιγραφή του διπλού φαινομένου : Διάχυση- Μακρομοριακή χαλάρωση

Όταν μία υδρόφιλη μήτρα έλθει σε επαφή με υδατικό διάλυμα, αρχίζει ή διείσδυση του υγρού εντός της μήτρας και ταυτόχρονα η διάχυση της δραστικής ουσίας. Καθώς το υγρό διεισδύει στην μήτρα, το αρχικό ξηρό πολυμερές αρχίζει να ενυδατώνεται και να διογκώνεται. Το φαινόμενο αυτό οδηγεί σε σημαντικές δομικές αλλαγές στη μάζα του πολυμερούς, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται μακρομοριακές χαλαρώσεις και αύξηση της κινητικότητας των αλυσίδων του πολυμερούς (44). Κάτω από αυτές τις συνθήκες το διογκωμένο πολυμερές βρίσκεται πλέον στην ελαστική (rubbery) κατάστασή του, στην οποία η διαπερατότητα είναι πολύ αυξημένη. Σ'αυτή την φάση πλέον, η διαλυμένη δραστική ουσία μπορεί να διαχυθεί ελεύθερα προς το περιβάλλον υγρό. Η πορεία της παθητικής διάχυσης διέπεται από τους νόμους του Fick(65).

Το καθοριστικό σημείο στην παραπάνω διαδικασία αποδέσμευσης είναι η κινητική της διόγκωσης του πολυμερούς. Χαρακτηριστικά αυτού του φαινομένου είναι δύο κινούμενα μέτωπα (διεπιφάνειες) :

- Το μέτωπο διόγκωσης (η διεπιφάνεια που χωρίζει την ελαστική από την υαλώδη κατάσταση του πολυμερούς), το οποίο κινείται προς τον υαλώδη πυρήνα ;
- Το μέτωπο του πολυμερούς (η διεπιφάνεια μεταξύ του διογκωμένου πολυμερούς και του διαλύτη), το οποίο κινείται προς την εξωτερική κατεύθυνση.

Digitized by Birzeit University Library

Ανάλογα με το σχετικό μέγεθος της ταχύτητας διόγκωσης του πολυμερούς και της ταχύτητας διάχυσης της διαλυμένης δραστικής ουσίας, ο μηχανισμός της αποδέσμευσης, κατά την αρχική της φάση μέχρι την ολοκλήρωση της διείσδυσης του διαλύτη, μπορεί να κυμαίνεται από εκείνον της τυπικής διάχυσης κατά Fick ως την ακραία περίπτωση της ονομαζόμενης διάλυσης ή καλύτερα μεταφοράς δεύτερου τύπου (Case II transport)(76). Η συνηθέστερη πάντως περίπτωση είναι μία ενδιάμεση κατάσταση, η οποία αναφέρεται ως "ανώμαλη" ή μη κατά Fick διάχυση (anomalous ή non-Fickian diffusion). Διάχυση κατά Fick παρατηρείται όταν η ταχύτητα διόγκωσης του πολυμερούς είναι πολύ μεγαλύτερη της ταχύτητας διάχυσης της δραστικής ουσίας. Σε αυτήν την περίπτωση, η διάχυση λαμβάνει χώρα σε μία κατάσταση ψευδο-ισορροπίας και αποτελεί το καθοριστικό για το ρυθμό (ως το βραδύτερο) στάδιο της διαδικασίας αποδέσμευσης. Στην περίπτωση όπου ισχύει η αντίστροφη σχέση ταχυτήτων, έχουμε τη μεταφορά δεύτερου τύπου, κατά την οποία η ταχύτητα αποδέσμευσης καθορίζεται από την ταχύτητα κίνησης του μετώπου διόγκωσης. Αυτή μπορεί, κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις, να είναι σταθερή (μηδενοταξική κινητική διόγκωσης), οπότε και παρατηρείται σταθερός ρυθμός αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας. Τέλος, για περίπου ίσες ταχύτητες διόγκωσης και διάχυσης έχουμε τη συνηθέστερη περίπτωση της "ανώμαλης" διάχυσης. Σε αυτήν, πέρα από την αποδέσμευση με διάχυση, παρατηρείται και συμμετοχή ενός πρόσθετου δεύτερου μηχανισμού, στον οποίο η χαλάρωση των μακρομοριακών αλυσίδων προκαλεί την προώθηση αδιάλυτων ακόμη τεμαχιδίων της δραστικής ουσίας προς την περιφέρεια της μήτρας. Με αυτόν τον τρόπο, ελαττώνεται η απόσταση που η διαλυμένη δραστική ουσία πρέπει να διανύσει με διάχυση για να βρεθεί στον περιβάλλοντα χώρο του διαλύτη και συνεπώς αυξάνεται ο ρυθμός της αποδέσμευσης.

Digitized by Birzeit University Library

6.4.2. Μαθηματικές σχέσεις που περιγράφουν το διπλό φαινόμενο : διάχυση-μακρομοριακή χαλάρωση

Ο Peppas και Sahlin (77) πρότειναν μια αναλυτική σχέση η οποία περιγράφει την περίπτωση της ανώμαλης διάχυσης, δηλαδή στην περίπτωση που έχουμε συνεισφορά των δύο μηχανισμών (διάχυση κατά Fick και μακρομοριακής χαλάρωσης). Κατά τους παραπάνω ερευνητές οι δύο μηχανισμοί μπορούν να θεωρηθούν ότι δρουν αθροιστικά και να ενταχθούν σαν όροι στην σχέση η οποία συνδέει την % αποδέσμευση της δραστικής ουσίας με το χρόνο. Η σχέση αυτή είναι :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \qquad (13)$$

Όπου K_1 είναι η σταθερά διάχυσης, K_2 είναι η σταθερά της κατάστασης της χαλάρωσης (relaxation). Ο συντελεστής m είναι ο "purity" (καθαρός) συντελεστής διάχυσης κατά Fick, για μήτρα πολυμερούς οποιασδήποτε γεωμετρίας που εμφανίζει ελεγχόμενη αποδέσμευση. Η τιμή του m δίνεται για κάθε σχήμα (κύλινδρος, δισκίο, λεπτό film) στο διάγραμμα που ακολουθεί **(Σχήμα (Α.11))**.

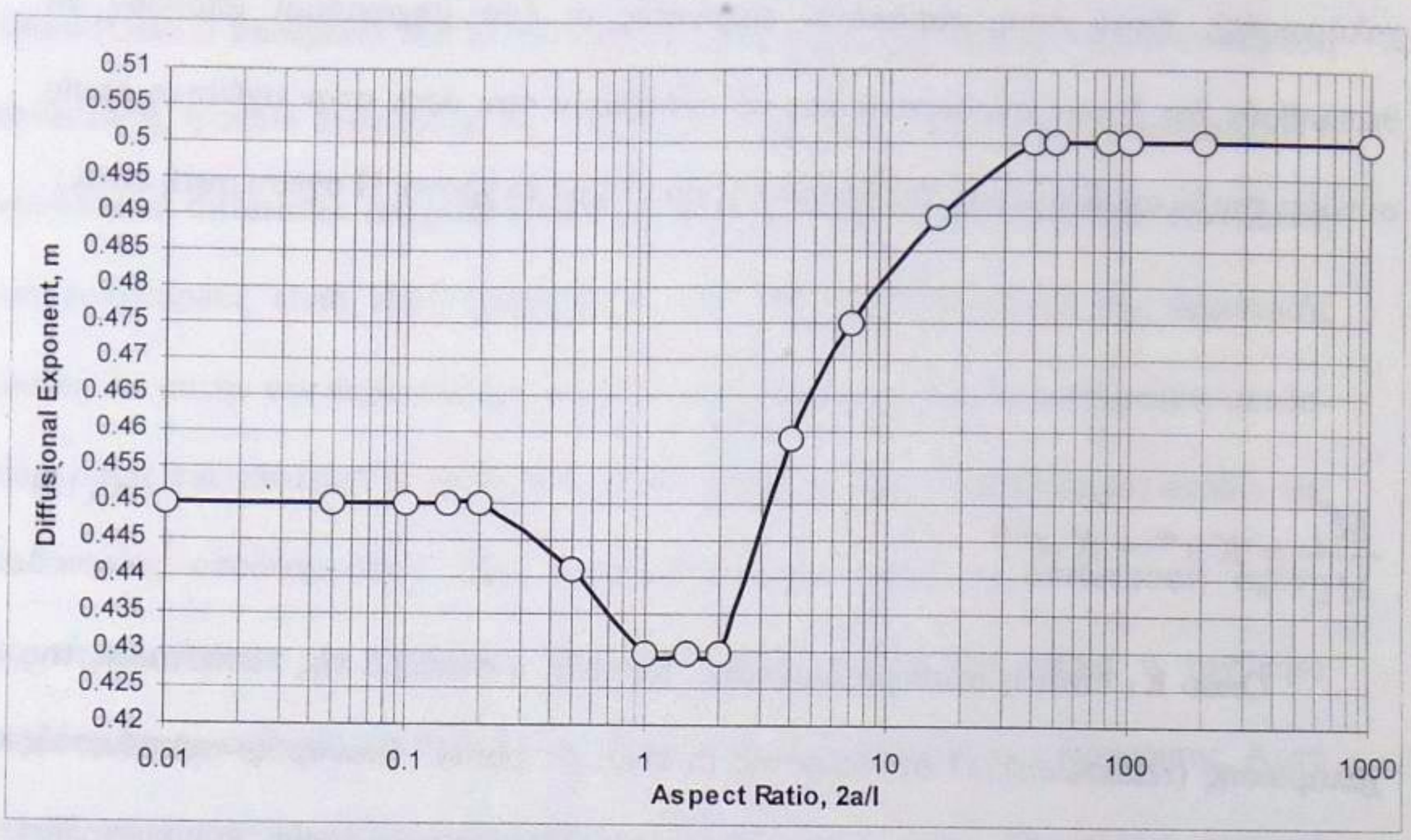
Με βάση τις τιμές των K_1, K_2, οι οποίες προκύπτουν από την επίλυση της σχέσης (13), είναι δυνατόν ο υπολογισμός του % ποσού F, της συνεισφοράς του μηχανισμού της διάχυσης στην αποδέσμευση της δραστικής ουσίας :

$$F = \frac{1}{1 + \frac{K_2}{K_1} * t^m} \qquad (14)$$

Digitized by Birzeit University Library

Επίσης, μπορεί να υπολογιστεί και ο λόγος της συνεισφοράς του μηχανισμού μακρομοριακής χαλάρωσης R ως προς τον μηχανισμό διάχυσης.(77)

$$\frac{R}{F} = \frac{K_2}{K_1} t^m \qquad (15)$$



Σχήμα (A.11) : Υπολογισμός του συντελεστή διάχυσης m από το λόγο (διάμετρος/ύψος) του δισκίου.

Συγκρίνοντας τις σχέσεις (12) και (13) είναι φανερό ότι m = n, όταν ο μηχανισμός λόγω μακρομοριακής χαλάρωσης είναι αμελητέος(78).

Ο Colombo και συνεργάτες του (79) χρησιμοποίησαν την σχέση :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^{0,5} + K_2 t \qquad (16)$$

για την περιγραφή του μηχανισμού αποδέσμευσης στην περίπτωση της ανώμαλης διάχυσης.

Digitized by Birzeit University Library

Τέλος, προτάθηκε από τους Ford και συνεργάτες του (80) ο υπολογισμός του λανθάνοντα χρόνου (lag time, I) και την εισαγωγή του στις σχέσεις (12) και (13). Έτσι οι σχέσεις αυτές παίρνουν την μορφή :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K(t - I)^n \tag{17}$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1(t-I)^n + K_2(t-I)^{2n} \tag{18}$$

6.5. Το πρότυπο : Διάχυσης-Διάλυσης από διογκούμενα συστήματα

Από την παραπάνω συζήτηση, διαπιστώνεται ότι η σχέση Peppas δεν λαμβάνει υπόψη τη διάλυση της μήτρας και την συνεχή μεταβολή του πάχους του επιφανειακού στρώματος γέλης.

Ο μηχανισμός και η κινητική αποδέσμευσης από μήτρες στις οποίες το έκδοχο (πολυμερές) υφίσταται διάλυση είναι πολύπλοκοι και η μαθηματική προσέγγιση της αποδέσμευσης γίνεται δύσκολη. Η δυσκολία έγκειται στην παρουσία δύο κινούμενων μετώπων : το μέτωπο της διόγκωσης του πολυμερούς και το μέτωπο της διάβρωσης του. Ο Lee (81) το 1980 διερεύνησε το σύνθετο φαινόμενο της διάχυσης ουσίας από μήτρα που παρουσιάζει επιφανειακή διάβρωση. Ο παραπάνω ερευνητής επεσήμανε την εμφάνιση του φαινομένου "συγχρονισμού των μετώπων" (front synchronization).

Το φαινόμενο αυτό αφορά την κίνηση του μετώπου της διάχυσης της δραστικής ουσίας, το οποίο καθορίζεται από το μέτωπο της διόγκωσης και από την

Digitized by Birzeit University Library

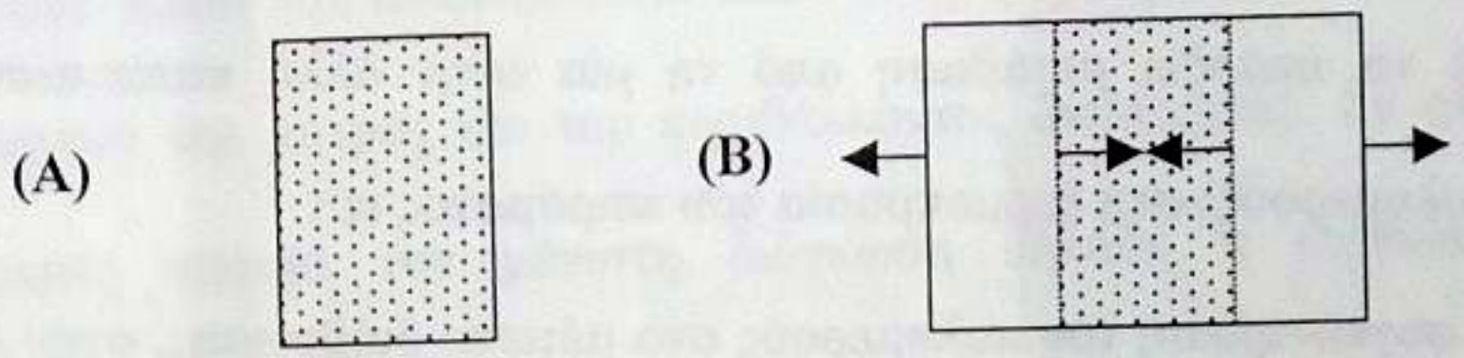
διαλυτότητα της διαχεόμενης ουσίας, και του μετώπου της διάβρωσης προς το κέντρο της μήτρας με την ίδια ταχύτητα.

Οι Colombo και συνεργάτες του (82,83) σε μελέτες τους για την αποδέσμευση δραστικής ουσίας από μία μόνο επιφάνεια δισκίων συσχέτισαν την αποδέσμευση δραστικής ουσίας με την κίνηση των μετώπων διόγκωσης και διάβρωσης. Διαπιστώθηκε ότι η επίτευξη της συγχρόνου κίνησης των μετώπων καθώς και η χρονική στιγμή που αυτός ο συγχρονισμός παρατηρείται, εξαρτώνται από το είδος του πολυμερούς. Επίσης βρέθηκε ότι στην φάση του συγχρονισμού η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας είναι μηδενοταξική και ο ρυθμός δεν διαφέρει σημαντικά για ουσίες με διαφορετικές τιμές υδατοδιαλυτότητας.

Με βάση τα παραπάνω οι Harland και συνεργάτες (84), σε μία μεταγενέστερη εργασία, επεσήμαναν ότι η πορεία της αποδέσμευσης εξαρτάται από την σχετική θέση δύο κινούμενων μετώπων. Τα μέτωπα αυτά είναι : το μέτωπο της διόγκωσης (διεπιφάνεια υαλώδους-ελαστικού πολυμερούς) και το μέτωπο διάβρωσης (διεπιφάνεια διογκωμένου πολυμερούς-διαλύτη). Όταν ένα δισκίο έλθει σε επαφή με υδατικό διάλυμα **(Σχήμα (Α.12-Α))** ενυδατώτεται η επιφάνεια του δισκίου και αρχίζει να διογκώνεται και να σχηματίζεται ένα στρώμα γέλης γύρω του. Το μέτωπο της διόγκωσης κινείται προς το κέντρο της μήτρας, μέχρι την πλήρη εξαφάνιση του υαλώδους πυρήνα, ενώ το μέτωπο διάβρωσης στο αρχικό στάδιο της διαδικασίας, κινείται προς την αντίθετη κατεύθυνση με αποτέλεσμα να αυξάνεται το πάχος της μήτρας **(Σχήμα (Α.12-Β))**. Όμως μετά από κάποιο χρονικό διάστημα αρχίζει να λαμβάνει χώρα η διάλυση του πολυμερούς και της δραστικής ουσίας. Αποτέλεσμα αυτού είναι η ελάττωση του πάχους της μήτρας **(Σχήμα (Α.12-Γ))**, η οποία τελικά εξαφανίζεται **(Σχήμα (Α.12-Δ))**. Κατά την διάρκεια της πρώτης φάσης, όπου τα δύο μέτωπα κινούνται προς αντίθετες κατευθύνσεις, το πάχος του στρώματος γέλης

Digitized by Birzeit University Library

αυξάνεται. Στην δεύτερη φάση, όπου το μέτωπο της διάβρωσης κινείται προς το κέντρο του δισκίου, είναι δυνατόν τα δύο μέτωπα να κινούνται με το ίδιο ρυθμό (συγχρονισμός των μετώπων), με αποτέλεσμα το πάχος του στρώματος γέλης να λαμβάνει μια σταθερή και ανεξάρτητη από τον χρόνο τιμή. Σε αυτή την περίπτωση η αποδέσμευση από σταθερή επιφάνεια θα είναι μηδενοταξική, για όσο χρονικό διάστημα διαρκεί ο συγχρονισμός των δύο μετώπων.



Σχήμα (A.12): Σχηματική απεικόνιση του φαινόμενου διάχυσης- διάλυσης συστήματος διογκούμενου πολυμερούς.

Η σχέση που περιγράφει την συνύπαρξη των δύο μηχανισμών της διάχυσης και της διάβρωσης δίνεται από την παρακάτω σχέση (84) :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1\sqrt{t} + K_2 * t \qquad (19)$$

Digitized by Birzeit University Library

Η σχέση (19) αποτελεί ειδική περίπτωση της σχέσης (13). Η διαφορά των δύο σχέσεων (13,19) βρίσκεται στη θεωρητική ερμηνεία του δεύτερου όρου. Στην σχέση (19) ο δεύτερος όρος αντιστοιχεί στην διάλυση του πολυμερούς, ενώ στην σχέση (13) αντιστοιχεί στην μακρομοριακή χαλάρωση του πολυμερούς.

Η τιμή των K_1,K_2 εξαρτώνται από δύο θεμελιώδεις ιδιότητες του πολυμερούς :

1) Την θερμοκρασία μετάβασής του από την υαλώδη στην ελαστική κατάσταση (Tg), η οποία καθορίζει τη συγκέντρωση του διαλύτη στα μέτωπα διόγκωσης που απαιτείται ώστε να υπάρξει μετάβαση από τη μία στην άλλη κατάσταση (δηλ. διόγκωση του πολυμερούς) στη θερμοκρασία του πειράματος και

2) Την οριακή συγκέντρωση του πολυμερούς στο μέτωπο διάβρωσης, στην οποία η απεμπλοκή των αλυσίδων του είναι τέτοια ώστε να επέρχεται η διάλυσή του και συνεπώς, η προς το εσωτερικό της μήτρας κίνηση του μετώπου διάβρωσης. Ο σωστός συνδυασμός τιμών των δύο παραπάνω ιδιοτήτων είναι απαραίτητος για την εμφάνιση της ειδικής περίπτωσης του συγχρονισμού των μετώπων(85).

7. ΔΙΟΓΚΩΣΗ, ΔΙΑΒΡΩΣΗ ΣΕ ΜΗΤΡΕΣ ΤΥΠΟΥ ΔΙΣΚΙΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ ΓΕΛΗΣ

Στα διογκούμενα συστήματα τύπου δισκίων η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ υγρού, πολυμερούς και φαρμάκου. Η διείσδυση του υγρού εντός της μήτρας είναι το πρώτο βήμα που οδηγεί στην διόγκωση του πολυμερούς και στην διάλυση του πολυμερούς και του φαρμάκου.

Αρχικά, η παρουσία των μορίων του υγρού εντός του δισκίου, οδηγεί στην μείωση της θερμοκρασίας μετάπτωσης του πολυμερούς (λόγω της καλής θερμοδυναμικής συμβατότητας του ύδατος με το πολυμερές), μέχρι τελικά αυτή να

Digitized by Birzeit University Library

προσεγγίζει την θερμοκρασία περιβάλλοντος (37°C). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα οι αλυσίδες του πολυμερούς να αποκτούν αυξημένη κινητικότητα, να απομακρύνονται σταδιακά η μία από την άλλη (relaxation phenomena), και να αρχίζει να σχηματίζεται μία στιβάδα γέλης γύρω από το δισκίο, η οποία μεταβάλλεται συνεχώς. Εάν το πολυμερές εμφανίζει ισχυρές διαμοριακές συνδέσεις όπως είναι οι διασταυρούμενοι ομοιοπολικοί δεσμοί (Cross-links), η διόγκωση της μήτρας συνεχίζεται μέχρι ενός σημείου. Το σημείο αυτό είναι εκείνο στο οποίο η τάση από την ελαστική παραμόρφωση του τρισδιάστατου πλέγματος του πολυμερούς εξισορροπεί την ωσμωτική πίεση που αναπτύσσεται από την διαφορά χημικού δυναμικού μεταξύ του εσωτερικού της μήτρας και του περιβάλλοντος διαλύματος. Σε αυτό το σημείο το πολυμερές αποκτά την μέγιστη διόγκωση δηλαδή η διόγκωση ισορροπίας (equilibrium swelling) (66,86).

Αντίθετα, στην περίπτωση που οι δεσμοί μεταξύ των αλυσίδων του πολυμερούς, οι οποίοι ευθύνονται για την τρισδιάστατη δομή και την ικανότητα σχηματισμού της στιβάδας γέλης, είναι ασθενέστεροι και παροδικοί, η παραπάνω εξισορρόπηση της ωσμωτικής πίεσης δεν είναι εφικτή. Η διόγκωση της μήτρας συνεχίζεται μέχρι του σημείου που η συγκέντρωση του διαλύτη ξεπερνά μία κρίσιμη τιμή στην οποία η απόσταση μεταξύ των αλυσίδων του πολυμερούς υπερβαίνει την εμβέλεια των διαμοριακών δυνάμεων. Μετά από το οριακό αυτό σημείο παρατηρείται η διάλυση του πολυμερούς καθώς τα μακρομόριά του αποσπώνται από το πλέγμα της γέλης και διαχέονται στο διάλυμα. Η διαδικασία αυτή αναφέρεται συνήθως με την ονομασία διάβρωση (erosion) (87).

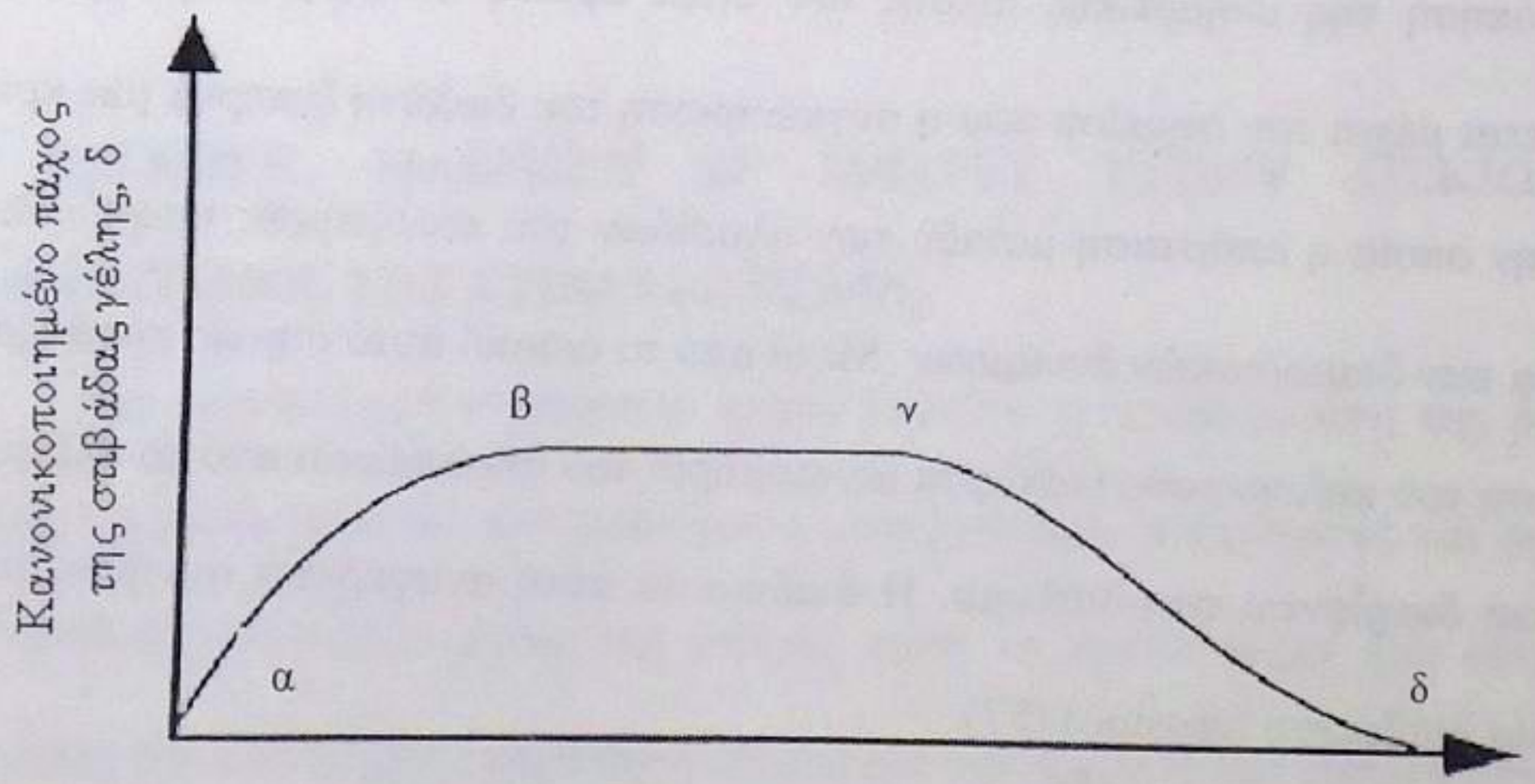
Η διάβρωση υπολογίστηκε με βάση της σχέση (20) (88).

Digitized by Birzeit University Library

$$\%\ \text{διάβρωση}\ (\%ML) = \frac{W_{t_0} - W_r}{W_{t_0}} * 100\% \qquad (20)$$

Όπου : W_{to} είναι το αρχικό βάρος του δισκίου και W_r είναι το βάρος του δισκίου στην ξηρή κατάσταση (μετά από ξήρανση σε κλίβανο).

Το πάχος της στιβάδας γέλης εξαρτάται από τη συνεισφορά της διείσδυσης του υγρού, της διόγκωσης, της διάβρωσης και της διάχυσης της δραστικής ουσίας. Στα αρχικά στάδια της διαδικασίας, η διείσδυση του υγρού είναι ταχύτερη από την απεμπλοκή (Chain disentanglement) και μία στιβάδα γέλης σχηματίζεται γύρω από το δισκίο. Στην συνέχεια, η διείσδυση του υγρού γίνεται με αργό ρυθμό. Λόγω της αύξησης της απόστασης διάχυσης, παρατηρείται μικρή αλλαγή στο πάχος της στιβάδας, επειδή ο ρυθμός της διείσδυσης του υγρού και ο ρυθμός της διάβρωσης του πολυμερούς είναι όμοιοι (12). Λόγω του φαινομένου αυτού, η διαφοροποίηση του πάχους της στιβάδας γέλης σε διογκούμενα δισκία παρουσιάζει τρία στάδια : αυξάνεται όταν ο ρυθμός της διείσδυσης είναι ταχύτερος **(Σχήμα (A.13 α-β))**,



Σχήμα (A.13): Η μεταβολή του πάχους της στιβάδας γέλης σε διογκούμενα δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε συνάρτηση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

σταθεροποιείται όταν ο ρυθμός της διάβρωσης είναι όμοιος με τον ρυθμό της διείσδυσης **(Σχήμα (Α.13 β-γ))**, και μειώνεται όταν η μάζα του πολυμερούς βρίσκεται στην ελαστική κατάσταση **(Σχήμα (Α.13 γ-δ))** (89).

8. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ ΓΕΛΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ IMAGE ANALYSIS SYSTEM (I.A.S)

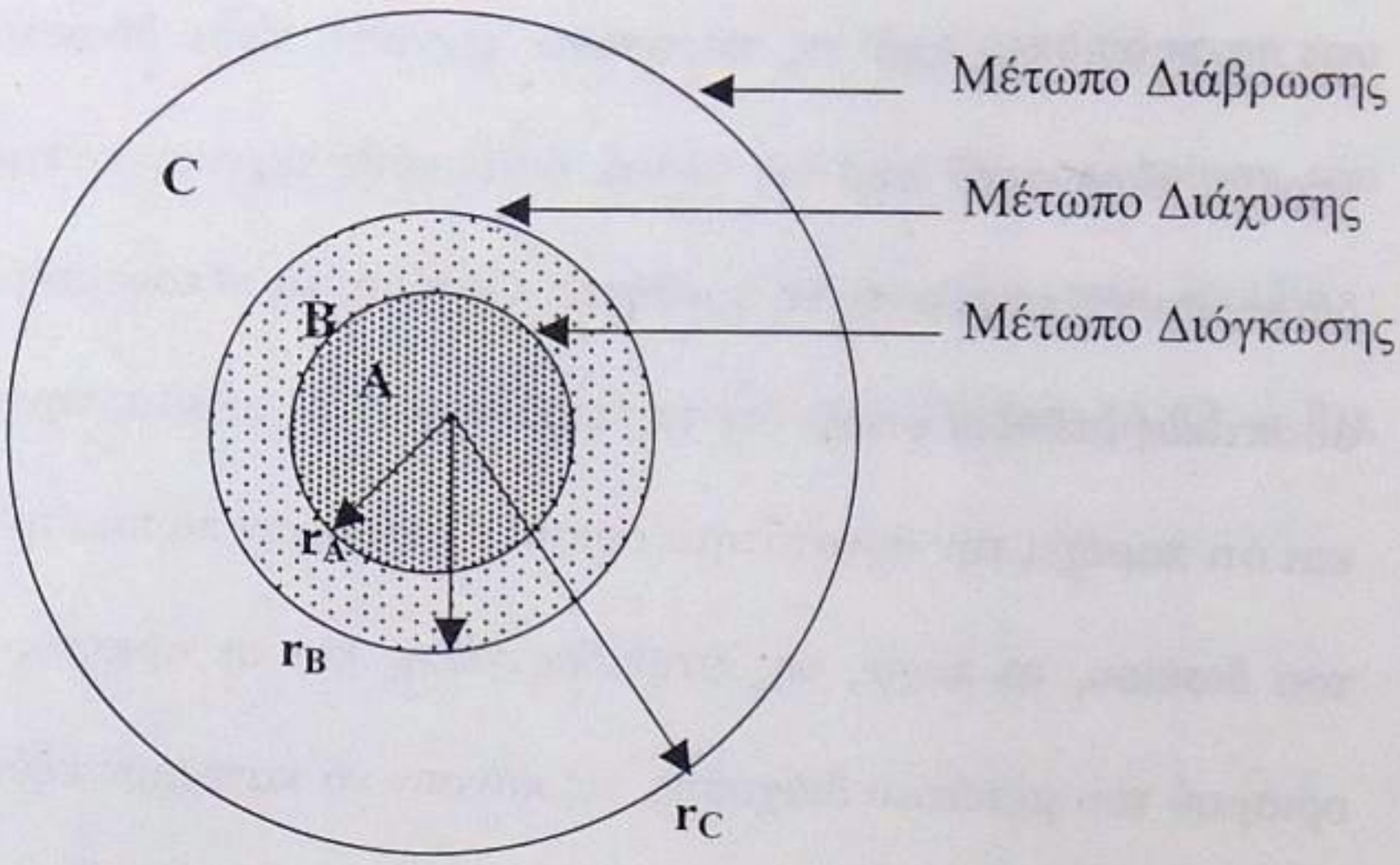
Η στιβάδα γέλης που σχηματίζεται γύρω από το δισκίο παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του μηχανισμού αποδέσμευσης. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται διάφορες τεχνικές για την μελέτη της στιβάδας γέλης όπως: Penetrometer τεχνική (90,91),τεχνική πυρηνικού μαγνητικού (NMR) (92,93),τεχνική με υπερήχους (Ultrasound)(91), οπτικές τεχνικές όπως ανάλυση εικόνας (Image Analysis) (94,95,96,97,98). Από τις παραπάνω τεχνικές είναι δύσκολο να αποδειχτεί ποία τεχνική πλεονεκτεί από τις άλλες, διότι κάθε τεχνική πραγματοποιείται κάτω από διαφορετικές πειραματικές συνθήκες. Ωστόσο, τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν οι οπτικές μέθοδοι όπως: ότι τα πειράματα είναι in situ, την σχετική απλότητά τους και ότι παρέχει την δυνατότητα ορισμού διαφόρων παραμέτρων όπως την γεωμετρία του δισκίου, το πάχος της στιβάδας γέλης και σε αρκετές φορές την δυνατότητα ορισμού του μετώπου διάχυσης, τις κάνουν να κατέχουν εξέχουσα θέση μεταξύ των άλλων τεχνικών.

Έτσι, διάφοροι ερευνητές μελέτησαν την συμπεριφορά της στιβάδας γέλης και τα όρια της με την βοήθεια των οπτικών τεχνικών ανάλυσης εικόνας. Ο Lee και Peppas (96) όρισαν τα όρια αυτά σαν το μέτωπο διάβρωσης, η οποία διαχωρίζει την επιφάνεια της μήτρας από τον διαλύτη, και το μέτωπο διόγκωσης, η οποία διαχωρίζει την υαλώδη από την ελαστική κατάσταση του πολυμερούς.

Digitized by Birzeit University Library

Η παρουσία τρίτου μετώπου εντός της στιβάδας γέλης την επισήμανε ο Lee (97) σε διογκούμενη μήτρα με δραστική ουσία το Diclofenac. Το μέτωπο αυτό ονομάστηκε μέτωπο διάχυσης (Diffusion front), και τα όρια του βρίσκονται εντός της στιβάδας γέλης, μεταξύ της περιοχής που το φάρμακο έχει διαλυθεί και της περιοχής που το φάρμακο δεν έχει διαλυθεί ακόμα. Αποδείχτηκε ακόμα ότι η παρουσία του μετώπου διάχυσης εξαρτάται από την διαλυτότητα και ποσότητα (loading) της δραστικής ουσίας.(98)

Οι Colombo και συνεργάτες (99) επιχείρησαν την μελέτη των μετώπων σε δισκία από HPMC που περιέχουν το φάρμακο Buflomedil Pyridoxal Phosphate. Διαπιστώθηκε η εμφάνιση των τριών μετώπων όπως φαίνεται στο **(Σχήμα (A.14))**.



Σχήμα (A.14) : Σχηματική απεικόνιση των τριών μετώπων σε ένα δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, στο οποίο το αδιάλυτο φάρμακο βρίσκεται εντός της υαλώδους μάζας του πολυμερούς, (A), και στην στιβάδα γέλης, (B), ενώ το διαλυμένο φάρμακο βρίσκεται μόνο στην στιβάδα γέλης, (C).

$r_C - r_A$ είναι το πάχος της στιβάδας γέλης και $r_B - r_A$ είναι το πάχος της στιβάδας διάχυσης.

Digitized by Birzeit University Library

Το μέτωπο διόγκωσης συσχετίζεται με τον ρυθμό διείσδυσης του νερού, το μέτωπο διάχυσης συσχετίζεται με τον ρυθμό διάλυσης της δραστικής ουσίας και το μέτωπο διάβρωσης με τον ρυθμό διάβρωσης της μήτρας.(99)

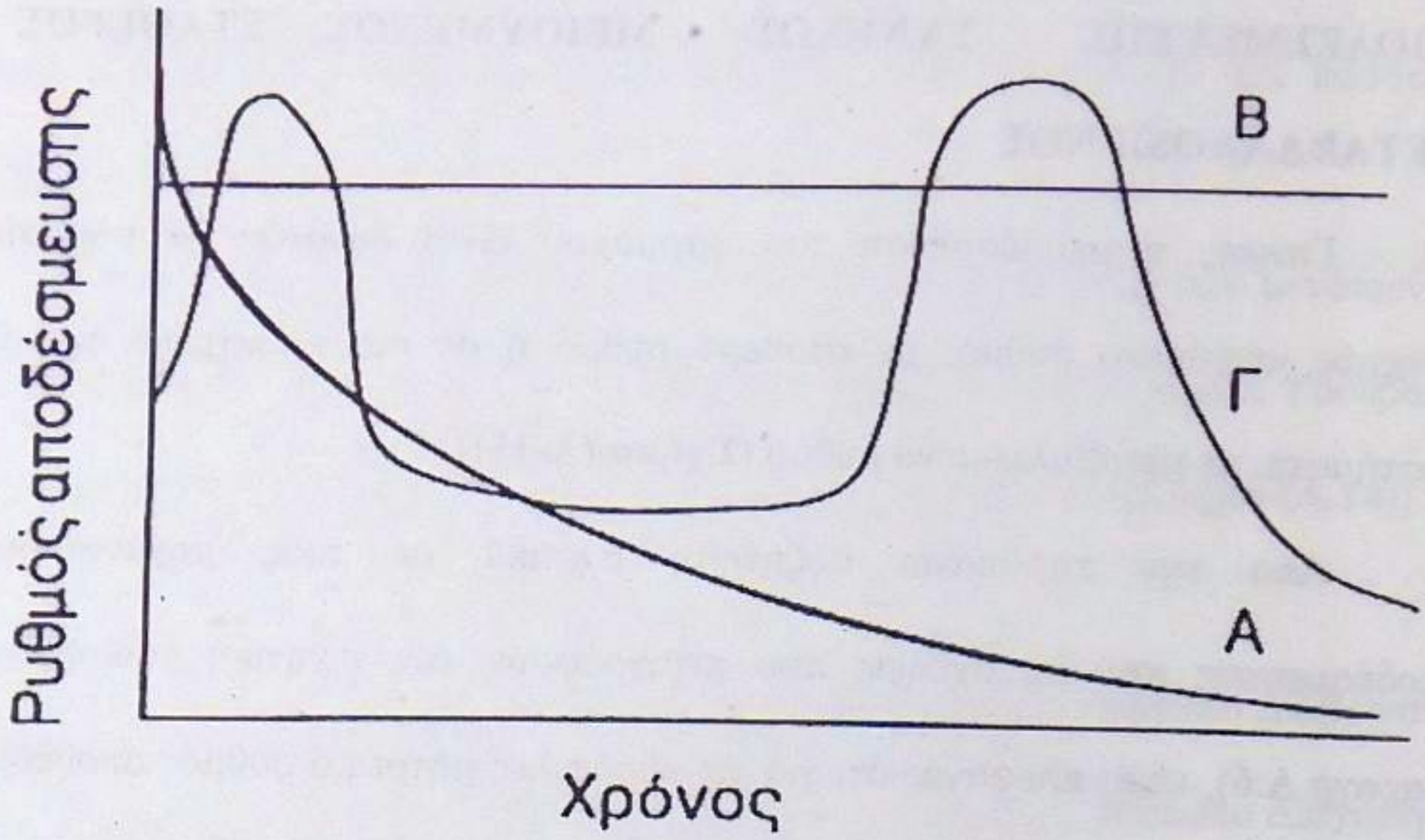
9. Ο ΡΥΘΜΟΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ : ΣΥΝΕΧΩΣ ΜΕΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΑΛΛΟΜΕΝΟΣ

Γενικά, η αποδέσμευση του φαρμάκου είναι δυνατόν να συμβαίνει με συνεχώς μειούμενο ρυθμό, με σταθερό ρυθμό ή σε πιο προηγμένα τεχνολογικά συστήματα, με μεταβαλλόμενο ρυθμό **(Σχήμα (Α-15))** (7).

Από την παραπάνω συζήτηση σχετικά με τους μηχανισμούς της αποδέσμευσης και τις σχέσεις που περιγράφουν την κινητική του φαινομένου (παραγρ.Α.6), είναι προφανές ότι για τις υδρόφιλες μήτρες ο ρυθμός αποδέσμευσης, κατά κανόνα, ελαττώνεται με το χρόνο. Η ελάττωση του ρυθμού αποδέσμευσης είναι εντονότερη στα συστήματα στα οποία η παθητική διάχυση είναι ο μοναδικός μηχανισμός αποδέσμευσης, αυτό δε οφείλεται στην αύξηση του πάχους του στρώματος της γέλης στην επιφάνεια της μήτρας με την πάροδο του χρόνου. Η αύξηση αυτή οδηγεί σε αύξηση της απόστασης που η δραστική ουσία πρέπει να διανύσει με παθητική διάχυση για να αποδεσμευτεί. Στις μήτρες στις οποίες η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας συντελείται, αποκλειστικά ή κατά ένα σημαντικό ποσοστό, με τους μηχανισμούς της μακρομοριακής χαλάρωσης ή/και της διάλυσης, στην περίπτωση αυτή η ελάττωση του ρυθμού αποδέσμευσης είναι μικρότερη. Για τους μηχανισμούς αυτούς η ελάττωση του ρυθμού αποδέσμευσης αποδίδεται στην προοδευτική ελάττωση της επιφάνειας από την οποία γίνεται η αποδέσμευση. Το φαινόμενο της ελάττωσης του ρυθμού αποδέσμευσης είναι ανεπιθύμητο, διότι δεν

Digitized by Birzeit University Library

εξασφαλίζει την διατήρηση σταθερών επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα (54). Έτσι, ένα μέρος της χορηγούμενης δόσης του φαρμάκου δεν δρα φαρμακολογικά, αλλά μόνο προκαλεί επιβάρυνση του οργανισμού του ασθενούς.



Σχήμα (Α-15) : Ρυθμός αποδέσμευσης σε συνάρτηση με το χρόνο για τα διάφορα συστήματα παρατεταμένης αποδέσμευσης. Α) συνεχώς μειούμενος Β) σταθερός και Γ) μεταβαλλόμενος

Είναι, όμως, κοινή πεποίθηση ότι η διατήρηση σταθερών επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα προϋποθέτει την in vivo μηδενοταξική αποδέσμευση του φαρμάκου. Η άποψη ότι ο μηδενοταξικός ρυθμός αποδέσμευσης έχει ως αποτέλεσμα την διατήρηση σταθερών επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα είναι σωστή μόνο, εάν

(54) : Ο γαστρεντερικός σωλήνας θεωρηθεί σαν ένας ομοιογενής χώρος από την άποψη της πρόσληψης του φαρμάκου από το γαστρεντερικό επιθήλιο, και η αποδέσμευση είναι πάντα αργότερη από την πρόσληψη του φαρμάκου από το γαστρεντερικό επιθήλιο.

Digitized by Birzeit University Library

Είναι προφανές ότι οι προϋποθέσεις αυτές δεν ισχύουν πάντα. Γενικά, για πολλές δραστικές ουσίες, η απορρόφηση από την μεμβράνη του γαστρεντερικού σωλήνα είναι αργότερη στο στόμαχο και στο παχύ έντερο σε σχέση με το λεπτό έντερο (54). Οι διαφορές αυτές του ρυθμού απορρόφησης που παρατηρούνται, οφείλονται σε μεταβολές του ιξώδους του περιεχόμενου του γαστρεντερικού σωλήνα, της έντασης της ανακίνησης και ανάμιξης του και κυρίως του εμβαδού της επιφάνειας απορρόφησης των ουσιών (100). Στηριζόμενοι στις παραπάνω απόψεις, κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν την άποψη ότι, ακόμη και όταν επιθυμείται η διατήρηση σταθερού επιπέδου της δραστικής ουσίας στο αίμα, η αποδέσμευση με μηδενοταξική κινητική δεν είναι πάντοτε ο κατάλληλος τρόπος επίτευξής της (101,102). Επίσης, για την επίτευξη σταθερής συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα θα πρέπει ο ρυθμός της αποδέσμευσης από την μήτρα να είναι μεταβλητός. Η προτεινόμενη για το σκοπό αυτό κινητική της αποδέσμευσης, συνίσταται σε μία αρχική φάση γρήγορης αποδέσμευσης που ακολουθείται από μία περίοδο σταθερού και χαμηλότερου ρυθμού, την οποία διαδέχεται μια δεύτερη φάση γρήγορης αποδέσμευσης (54,100). Η κινητική αυτή αναφέρεται συνήθως ως διφασική (bimodal) (101), η και κατά παλμούς αποδέσμευση (pulsatile release) (103).

Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν μια διαφορετική άποψη, κατά την οποία η μηδενοταξική κινητική αποδέσμευσης δεν είναι η πιο επιθυμητή ή/και κατάλληλη σε αρκετές περιπτώσεις (100,103). Ένα παράδειγμα αποτελεί η Νιτρογλυκερίνη, της οποίας ο σταθερός ρυθμός αποδέσμευσης είναι ανεπιθύμετος γιατί προκαλεί απώλεια της ικανότητας συστολής/διαστολής των αιμοφόρων (100). Επίσης για ορισμένες δραστικές ουσίες η βέλτιστη φαρμακολογική δράση επιτυγχάνεται όταν τα επίπεδα τους στο αίμα υφίστανται διακυμάνσεις σε διάφορες χρονικές στιγμές, σε συνάρτηση

Digitized by Birzeit University Library

με τα συμπτώματα ή την πορεία της παθολογικής κατάστασης Π.χ. οι αντισυλληπτικές ορμόνες και τα αντιβιοτικά (103).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, αρκετές μελέτες έχουν δημοσιευθεί σχετικά με την τροποποίηση της κινητικής αποδέσμευσης από συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης, για την επίτευξη μηδενοταξικής ή διφασικής κινητικής ή/και pH- ανεξάρτητης κινητικής αποδέσμευση δραστικών ουσιών. Ειδικά στην περίπτωση των υδρόφιλων μήτρων η προσπάθεια είναι περισσότερο αναπτυγμένη, σε σύγκριση με άλλους τύπους συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Αυτό οφείλεται στο ότι οι μηχανισμοί της αποδέσμευσης από υδρόφιλες μήτρες εμπεριέχουν την πιθανότητα μηδενοταξικής κινητικής σε αντίθεση με άλλες περιπτώσεις Π.χ. υδρόφοβες μήτρες.

Στην βιβλιογραφία έχουν προταθεί διάφορες τεχνικές με σκοπό την τροποποίηση και βελτιστοποίηση της κινητικής της αποδέσμευσης από υδρόφιλες μήτρες.

Παρακάτω αναφέρονται με συντομία οι πιο ενδιαφέρουσες :

α) Ολική επικάλυψη της μήτρας με αδιάλυτο αλλά διαπερατό υμέναιο (104), ή μερική επικάλυψη της μήτρας με μη διαπερατό υμέναιο πολυμερούς (105,106). Οι μέθοδοι αυτές εμποδίζουν την διόγκωση της μήτρας ή περιορίζουν και αλλάζουν την κατεύθυνση της, με αποτέλεσμα την επίτευξη μηδενοταξικής ή σχεδόν μηδενοταξικής αποδέσμευσης.

β) Παρασκευή δισκίων πολλαπλών στιβάδων (θα αναπτυχθεί παρακάτω).

γ) Προσθήκη επιφανειοδραστικών ουσιών σε υδρόφιλη μήτρα (107).

δ) Προσθήκη στην συνταγή αναβραζόντων μιγμάτων κώνων με την λογική ότι η παρουσία αέρα μέσα στην ενυδατωμένη μήτρα, ο οποίος μπορεί να εγκλωβιστεί εκεί

Digitized by Birzeit University Library

κατά τη συμπίεση των δισκίων, προκαλεί σημαντική μετατόπιση της κινητικής της αποδέσμευσης προς την μηδενοταξική (108,109).

ε) Για την επίτευξη αποδέσμευσης ανεξάρτητα από την pH για δραστικές ουσίες που η διαλυτότητά τους εξαρτάται από την pH και ειδικότερα ασθενών βάσεων, δύο είναι οι βασικές προτεινόμενες προσεγγίσεις. Η πρώτη συνίσταται στην προσθήκη στη μήτρα (δισκίο ή καψάκιο) οργανικών οξέων ή ρυθμιστικών μιγμάτων δηλαδή ουσιών που διατηρούν το pH στο εσωτερικό της μήτρας στην όξινη περιοχή, ακόμα και κατά την έκθεσή της στο ουδέτερο ως αλκαλικό pH του εντέρου (110,111). Στη δεύτερη προσέγγιση, προτείνεται η χρήση υδρόφιλων πολυμερών με pH-εξαρτώμενη συμπεριφορά (μόνων τους ή σε συνδυασμό με άλλα πολυμερή) των οποίων οι μεταβολές στις ιδιότητες λόγω των αλλαγών του pH του περιβάλλοντος να αντισταθμίζουν την επίπτωση της ελαττούμενης διαλυτότητας της δραστικής ουσίας επί του ρυθμού της αποδέσμευσης (112,113).

10. ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΑΠΟ ΥΔΡΟΦΙΛΕΣ ΜΗΤΡΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ

Η διαλυτότητα της δραστικής ουσίας επηρεάζει σημαντικά τον ρυθμό και τον μηχανισμό της αποδέσμευσης από υδρόφιλες μήτρες. Στην περίπτωση ευδιάλυτης δραστικής ουσίας, η δραστική ουσία διαλύεται στο υγρό που έχει διεισδύσει εντός της μήτρας , στην συνέχεια διαχέεται διάμεσου της διογκούμενης μάζας της μήτρας προς το περιβάλλον διάλυμα. Αυτό σημαίνει ότι ο βασικός μηχανισμός αποδέσμευσης των ευδιάλυτων δραστικών ουσιών από τις υδρόφιλες μήτρες είναι ο μηχανισμός της διάχυσης.

Ενώ η αποδέσμευση και διάλυση των δυσδιάλυτων δραστικών ουσιών από υδρόφιλες μήτρες επιτυγχάνεται κατά μεγάλο βαθμό όταν η δραστική ουσία έρχεται

Digitized by Birzeit University Library

σε άμεση επαφή με το περιβάλλον υδατικό διάλυμα. Με την πρόοδο του φαινομένου της διάλυσης των επιφανειακών μακρομορίων του πολυμερούς, κατά την διάβρωση της μήτρας, η δραστική ουσία εκτίθεται προς το περιβάλλον διάλυμα. Συνεπώς, για τις δυσδιάλυτες δραστικές ουσίες είναι ιδιαίτερα σημαντικό το φαινόμενο της διάλυσης του πολυμερούς και, κατά συνέπεια η διάβρωση της μήτρας, διότι είναι ο μοναδικός στην ουσία μηχανισμός αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας (114,115).

Η επίδραση της διαλυτότητας της δραστικής ουσίας στην αποδέσμευση της μελετήθηκε κατά καιρούς από διάφορους ερευνητές. Διαπίστωσαν ότι οι δυσδιάλυτες εμφανίζουν διαφορετικό μηχανισμό αποδέσμευσης σε σύγκριση με τις ευδιάλυτες ουσίες. Ακόμη και στην περίπτωση κατά την οποία η παθητική διάχυση αποτελεί τον μοναδικό ή έναν από τους βασικούς μηχανισμούς αποδέσμευσης, η διαλυτότητα της δραστικής ουσίας επηρεάζει τον ρυθμό της αποδέσμευσης. (114,115,116,117)

Ο Cherny-ju kim μελετώντας την αποδέσμευση δραστικών ουσιών με διαφορετική διαλυτότητα, από δισκία Polyox, βρήκε ότι όσον αφορά τις ευδιάλυτες δραστικές ουσίες (Diclofenac Na), η διάχυση της δραστικής ουσίας, διαμέσου της στιβάδας γέλης, είναι το βήμα που ελέγχει την αποδέσμευση με αποτέλεσμα να εμφανίζει ανώμαλο μηχανισμό αποδέσμευσης. Όσον αφορά τις δυσδιάλυτες δραστικές ουσίες, η διάβρωση της μήτρας είναι το βήμα που καθορίζει τον μηχανισμό αποδέσμευσης. (115)

Οι Gomez Amota και συνεργάτες (118) ανέφεραν ότι η αποδέσμευση της δυσδιάλυτης υδροχλωροθειαζίδης από μήτρες με διάφορους τύπους πολυμερούς (Methocel), ήταν σε γενικές γραμμές μηδενοταξική στην κινητική της, φαινόμενο που το συνέδεσαν με την διάβρωση των μητρών.

Digitized by Birzeit University Library

11. ΔΙΣΚΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΤΙΒΑΔΩΝ (MULTI-LAYER TABLETS)

Τα δισκία πολλαπλών στιβάδων είναι σκευάσματα τα οποία αποτελούνται συνήθως από δύο ή τρεις στιβάδες, οι οποίες έχουν διαφορετική σύσταση όσο αφορά στην παρουσία ή μη δραστικής ουσίας ή/και στο είδος των εκδόχων.

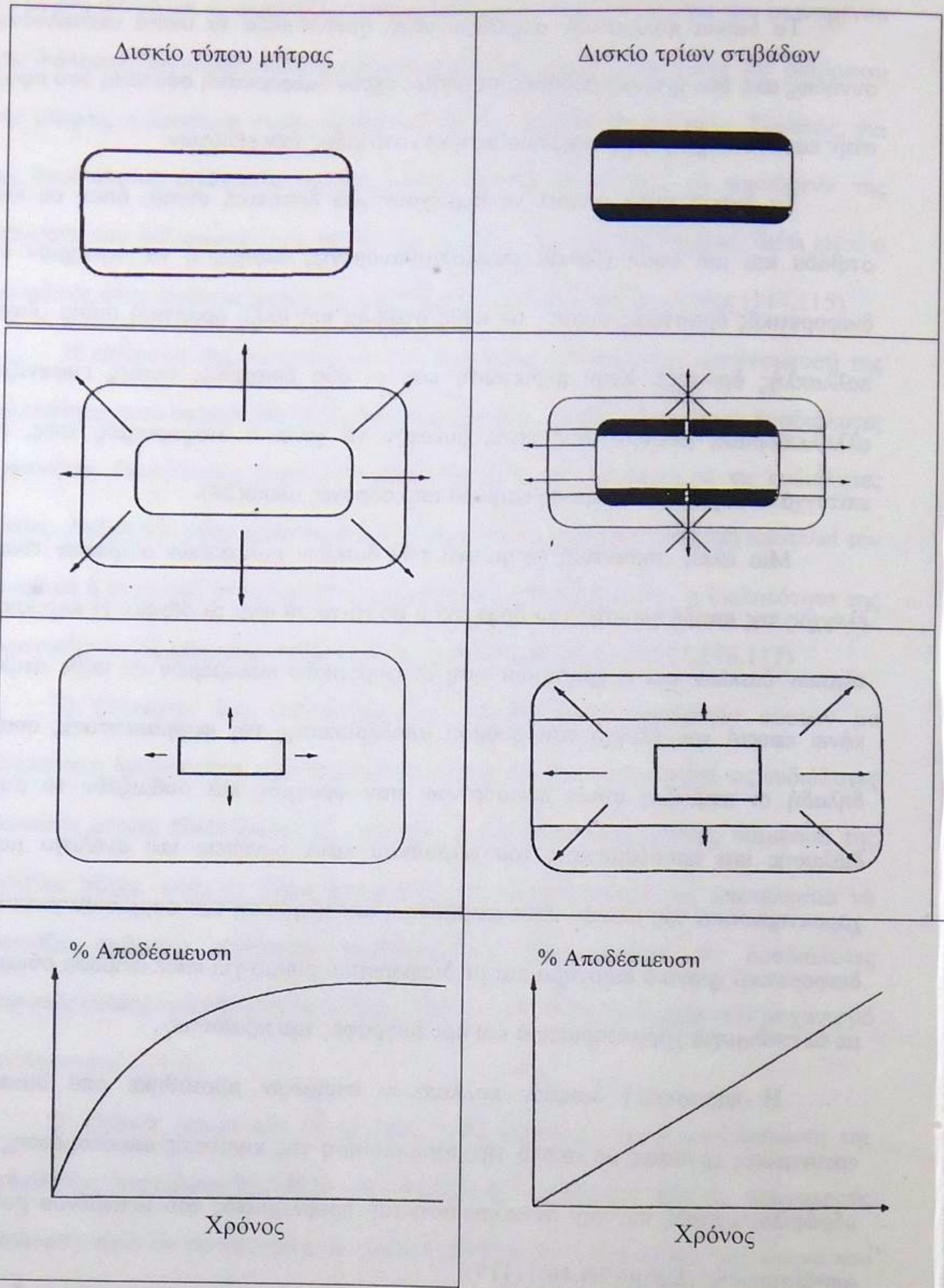
Τα δισκία αυτά μπορεί να περιέχουν μια δραστική ουσία, όπου σε κάθε στιβάδα και μια δόση (δισκία επαναλαμβανόμενης δόσης), ή να περιέχουν δύο διαφορετικές δραστικές ουσίες, σε κάθε στιβάδα και άλλη δραστική ουσία (δισκία πολλαπλής δράσης). Στην περίπτωση που οι δύο δραστικές ουσίες εμφανίζουν αλληλεπίδραση μεταξύ τους είναι δυνατόν να γίνει ο διαχωρισμός τους, που επιτυγχάνεται με μία ενδιάμεση στιβάδα από αδρανές υλικό(24).

Μία άλλη σημαντική εφαρμογή των δισκίων πολλαπλών στιβάδων είναι ο έλεγχος της αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού από το δισκίο. Η παρασκευή τέτοιων δισκίων και η χρησιμοποίηση διαφορετικών πολυμερών σε κάθε στιβάδα κάνει εφικτό τον έλεγχο του ρυθμού αποδέσμευσης της φαρμακευτικής ουσίας, δηλαδή οι στιβάδες αυτές λειτουργούν σαν φραγμός και ρυθμίζουν το ρυθμό διάλυσης και αποδέσμευσης του φαρμάκου κατά συνέπεια και ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του υλικού κάθε στιβάδας η αποδέσμευση του φαρμάκου γίνεται σε διαφορετικό χρονικό διάστημα και με διαφορετικό ρυθμό για κάθε στιβάδα σύμφωνα με τα επιθυμητά χαρακτηριστικά και προδιαγραφές του προϊόντος .

Η παρασκευή δισκίων πολλαπλών στιβάδων προτάθηκε από διάφορες ερευνητικές εργασίες με σκοπό την τροποποίηση της κινητικής αποδέσμευσης από υδρόφιλες μήτρες και την αντιμετώπιση του προβλήματος του μειωμένου ρυθμού αποδέσμευσης **(Σχήμα (Α.16))** (119).

Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι με την μέθοδο της συμπίεσης, με ένα ή δύο στρώματα από αδιάλυτο ή διαλυτό και διογκούμενο πολυμερές, έχει σαν αποτέλεσμα

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα (Α.16): Επίδραση της παρουσίας πολυμερικών στιβάδων στο ρυθμό αποδέσμευσης από δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Digitized by Birzeit University Library

το περιορισμό της διόγκωσης της μήτρας της κατεύθυνσής της, με αποτέλεσμα την επίτευξη μηδενοταξικής κινητικής αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας (120,121,122,123).

Σε άλλες ερευνητικές εργασίες, η παρασκευή δισκίων από τρία στρώματα προτάθηκε για επίτευξη διφασικής αποδέσμευσης (124). Η διφασική κινητική επιτυγχάνεται με την παρουσία ενός ενδιάμεσου στρώματος πολυμερούς χωρίς δραστική ουσία, ενώ η ένταση της δεύτερης φάσης γρήγορης αποδέσμευσης μπορεί να αυξηθεί με την προσθήκη ενός μέσου καταθρυμματισμού στο τρίτο στρώμα του δισκίου.

Στην αγορά κυκλοφορούν διάφορα είδη δισκίων πολλαπλών στιβάδων όπως: Dilacor XR και Cordicant-Uno που δίνουν μηδενοταξική κινητική αποδέσμευσης, Diclofenac-Ratiopharm-Uno που δίνει διφασική κινητική και Madopar-DR όπου εμπεριέχει δύο διαφορετικά φάρμακα.

Κατόπιν αυτών, γίνεται προφανής η σημασία που έχουν τα δισκία πολλαπλών στιβάδων, τα οποία με την κατάλληλη επιλογή του είδους ή/και αναλογία των εκδόχων στα διάφορα στρώματα του δισκίου, δίνει την δυνατότητα να παρασκευάζονται δισκία με τα επιθυμητά χαρακτηριστικά και προδιαγραφές.

12. ΈΚΔΟΧΑ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ

12.1. Αιθερικά παράγωγα κυτταρίνης

Μεταξύ των πολυμερών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή υδρόφιλων συστημάτων τύπου μήτρας την πλέον εξέχουσα θέση κατέχουν τα παράγωγα της κυτταρίνης και ειδικότερα οι υδατοδιαλυτοί αιθέρες της κυτταρίνης. Η εκτεταμένη χρησιμοποίηση των αιθέρων της κυτταρίνης στην τεχνολογία παρασκευής

Digitized by Birzeit University Library

σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης, αιτιολογείται από το γεγονός ότι τα έκδοχα αυτά παρουσιάζουν σειρά τεχνολογικών και οικονομικών πλεονεκτημάτων. Τα σημαντικότερα από τα πλεονεκτήματα αυτά είναι (125,126,127):

Α) Παρασκευάζονται από την φυσική κυτταρίνη, που είναι φθηνή και άφθονη πρώτη ύλη. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα αφ'ενός να εμφανίζουν σχετικά χαμηλό κόστος και αφ'ετέρου να υπάρχει ποικιλία προμηθευτών (Shin-Etsu, Colorcon, Hercules. . .).

Β) Είναι μη τοξικά έκδοχα και αναγνωρισμένα γενικά σαν ασφαλή από την F.D.A.

Γ) Τα αιθερικά παράγωγα κυτταρίνης διατίθενται στο εμπόριο σε μεγάλη ποικιλία ειδών, τα οποία διαφέρουν ως προς τους υποκατάστατες της βασικής κυτταρινικής αλυσίδας και την χημική δομή τους. Προσφέρονται σε μεγάλο αριθμό τύπων (grades), με διαφορετικό μοριακό βάρος, γεγονός που δίνει ευελιξία στην επίτευξη της επιθυμητής μορφής αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών, μετά από κατάλληλη επιλογή.

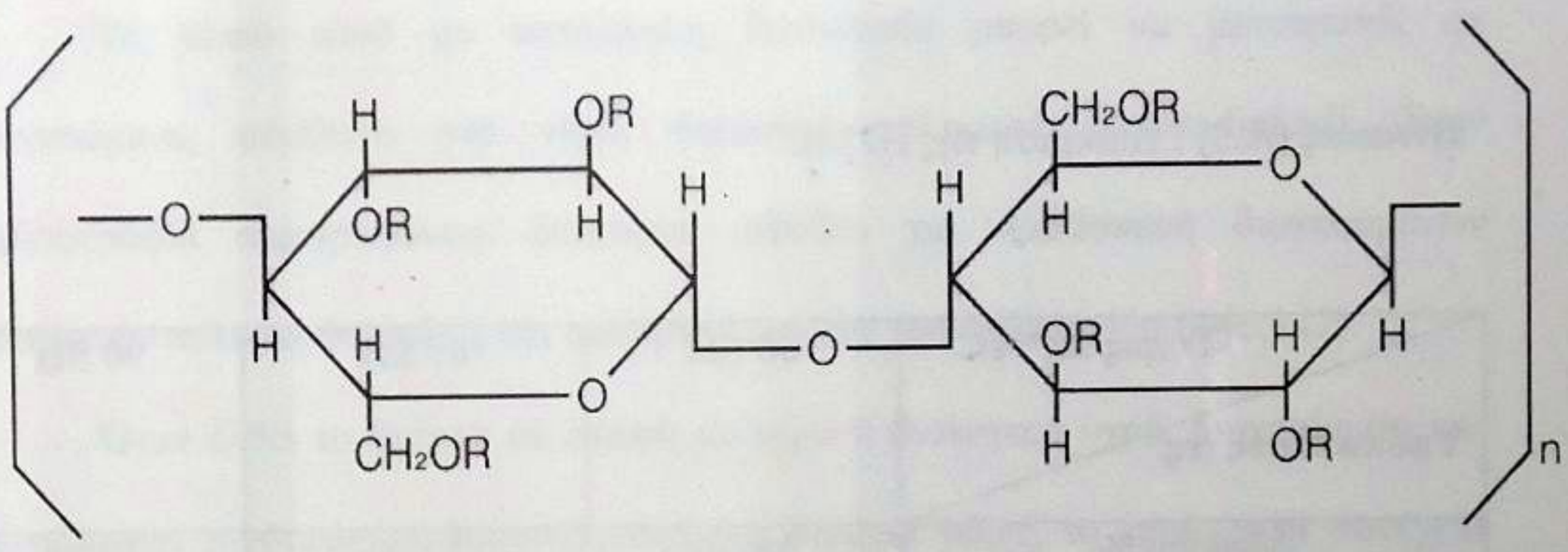
Δ) Οι αιθέρες της κυτταρίνης έχουν αρκετά καλή συνδετική ικανότητα. Επιπλέον, με βάση τα τεχνικά τους χαρακτηριστικά θεωρούνται κατάλληλα για την παρασκευή σκευασμάτων με συμβατικές μεθόδους, χωρίς την απαραίτητη εφαρμογή ειδικών τεχνικών. Έτσι, δίνουν δισκία με ικανοποιητικά τεχνολογικά χαρακτηριστικά ακόμη με άμεση συμπίεση μιγμάτων τους με τις δραστικές ουσίες, χωρίς δηλαδή να απαιτείται προσθήκη συνδετικών ή αραιωτικών μέσων ούτε κοκκοποίηση.

Τα παράγωγα κυτταρίνης έχουν γίνει αντικείμενο μελέτης από αρκετούς ερευνητές, και έχει δημοσιευτεί μεγάλος αριθμός ερευνητικών εργασιών που έχουν γίνει για την μελέτη διαφόρων παραγόντων που επηρεάζουν την αποδέσμευση δραστικών ουσιών, όπως : το είδος του αιθέρα κυτταρίνης (128,129,130,131), το ιξώδες (126,132,133,134,135), η αναλογία αιθέρα κυτταρίνης δραστικής ουσίας

Digitized by Birzeit University Library

(126,136,137,138), το μέγεθος τεμαχιδίων τους (139), η παρουσία επιφανειοδραστικών (140) , η διαλυτότητα των φαρμάκων (135,141).

Η βασική πρώτη ύλη παρασκευής των αιθέρων κυτταρίνης είναι η φυσική κυτταρίνη. Το μόριο της κυτταρίνης είναι μία πολυμερής αλυσίδα αποτελούμενη από επαναλαμβανόμενες μονάδες κελλοβιόζης οι οποίες με την σειρά τους αποτελούνται από δύο μονάδες ανυδρουγλυκόζης (142). Η δομή του μορίου της κυτταρίνης δίνεται στο **(Σχήμα (A.17))**, όπου n είναι ο αριθμός των μονάδων ανυδρουγλυκόζης που συνδέονται μεταξύ τους με 1,4 γλυκοσιδικούς δεσμούς. Κάθε μονάδα ανυδρουγλυκόζης φέρει τρεις υδροξυλο-ομάδες.



Σχήμα (A.17) : Δομή μορίου κυτταρίνης.

Πρέπει να τονισθεί ότι η υποκατάσταση των υδροξυλίων της κυτταρίνης από διάφορες χημικές ομάδες προκαλεί σημαντική μεταβολή των φυσικοχημικών της ιδιοτήτων και κυρίως της υδροφιλικότητας, της διαλυτότητας και της ικανότητας σχηματισμού γέλης (143). Έτσι, μία επισκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας αποκαλύπτει ότι οι υπάρχουσες ερευνητικές εργασίες αφορούν, στην συντριπτική πλειοψηφία τους, στην χρησιμοποίηση κυρίως της υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης (Hydroxypropyl Methyl Cellulose) HPMC 90 SH (K).

Digitized by Birzeit University Library

Οι υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνες είναι μη ιονικά πολυμερή και διακρίνονται σε τρεις τύπους (142,143) :

- 60 SH (E) ή (HPMC) 2910
- 65 SH (F) ή (HPMC) 2906 και
- 90 SH (K) ή (HPMC) 2208

Η διάκριση αυτή εξαρτάται από την παρουσία των υδρόφιλων υδροξυπροπυλο-ομάδων και των υδρόφοβων μεθοξυ-ομάδων όπως φαίνεται στον **Πίνακα (3)**. Η HPMC τύπου 90 SH παρουσιάζει το χαμηλότερο ποσοστό υδρόφοβων ομάδων (μεθοξυ-ομάδων), και για αυτό είναι η ταχύτερη στην διαβροχή και διύγρανση του πολυμερούς.

Πίνακας (A.3) : Διάκριση της HPMC

Τύπος HPMC / **Υποκατάστατες**	**60 SH**	**65 SH**	**90 SH**
Μεθοξυ %	28-30	27-30	19-24
Υδροξυπροπυλο %	7-12	4-7,5	4-12

Περιγραφή της HPMC τύπου 90 SH.

- Είναι άοσμη, άγευστη, υπόλευκη κόνη.
- Είναι σταθερή σε ξηρή κατάσταση και σε διάλυμα με pH 3-11.
- Είναι υδατοδιαλυτή, αδιάλυτη στην αιθανόλη, αιθέρα και χλωροφόρμιο αλλά διαλυτή σε διάλυμα μεθυλικής αλκοόλης και μεθυλενοχλωρίδιου.
- Έχει ιξώδες 100.000 mPa.s σε υδατικό διάλυμα 2%, εμφανίζει γρήγορη ενυδάτωση και θερμοκρασία διάλυσης <40 °C (143,144).

Digitized by Birzeit University Library

12.2. Πολυαιθυλενοξείδιο (Polyox)

Το Polyox αποτελείται από υδατοδιαλυτές ρητίνες. Είναι υδατοδιαλυτό, υδρόφιλο, διογκούμενο, μη ιονικό πολυμερές του αιθυλενοξειδίου (polyethylene oxide). Το Polyox έχει όλες τις προϋποθέσεις για να γίνει δεκτό από την United States Pharmacopeia-National Formulary (6).Το μοριακό βάρος του κυμαίνεται από 10^5 έως 7×10^6 (όπως φαίνεται στον **Πίνακα (Α.4)** (145). Ο βαθμός πολυμερισμού DP κυμαίνεται από 2000 έως $18x10^4$ και εξαρτάται από το ιξώδες που έχει κάθε τύπος της ρητίνης. Η δομή της υδατοδιαλυτής ρητίνης είναι :

$$H(-OCH_2CH_2-)_nOH$$

Το υλικό αυτό με κατάλληλη διαδικασία μπορεί να μετατραπεί σε διογκούμενο, αδιάλυτο στο νερό, δικτυωτό πολυμερές (cross-linked). Στην βιβλιογραφία περιγράφονται διάφοροι μέθοδοι για παρασκευή διογκούμενων δικτυωτών πολυμερών καθώς και εφαρμογές αυτών των πολυμερών (146,147).

Όταν έλθει το Polyox σε επαφή με νερό ή βιολογικό υγρό, διυγραίνεται και διογκώνεται ταχύτατα και δημιουργείται ένα στρώμα γέλης, το οποίο στην συνέχεια διαβρώνεται με αργό ρυθμό. Η αντοχή και το ιξώδες του στρώματος γέλης σε συστήματα μήτρας εξαρτάται από το μοριακό βάρος και την συγκέντρωση του Polyox στο σύστημα αντίστοιχα. Η αύξηση τού μοριακού βάρους οδηγεί στην αύξηση της αντοχής του στρώματος γέλης. Η αύξηση της συγκέντρωσης του πολυμερούς οδηγεί στην αύξηση του ιξώδους του στρώματος γέλης(146).

Σχετικές μελέτες δισκίων αποτελούμενων από Polyox έδειξαν ότι η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας είναι αποτέλεσμα της διόγκωσης και/ή διάβρωσης των μήτρων (114,115,148).

Digitized by Birzeit University Library

Οι ρητίνες Polyox WSR.NF παρουσιάζουν τα τελευταία χρόνια ενδιαφέρον στο τομέα ανάπτυξης μορφών ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Επειδή είναι μη ιονικές, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση μεταξύ πολυμερούς και φαρμάκου. Η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης (T_g) του άμορφου Polyox είναι χαμηλή (-60 ° C). Ιδιότητες όπως διαλυτότητα, κρυσταλλικότητα και θερμοκρασία τήξεως επηρεάζονται σημαντικά από την μεταβολή τού μοριακού βάρους (146).

Πίνακας (Α.4):Τιμές του μοριακού βάρους του POLYOX.

POLYOX WSR NF GRADE

VISCOSITY RANGE, 25° C, cps

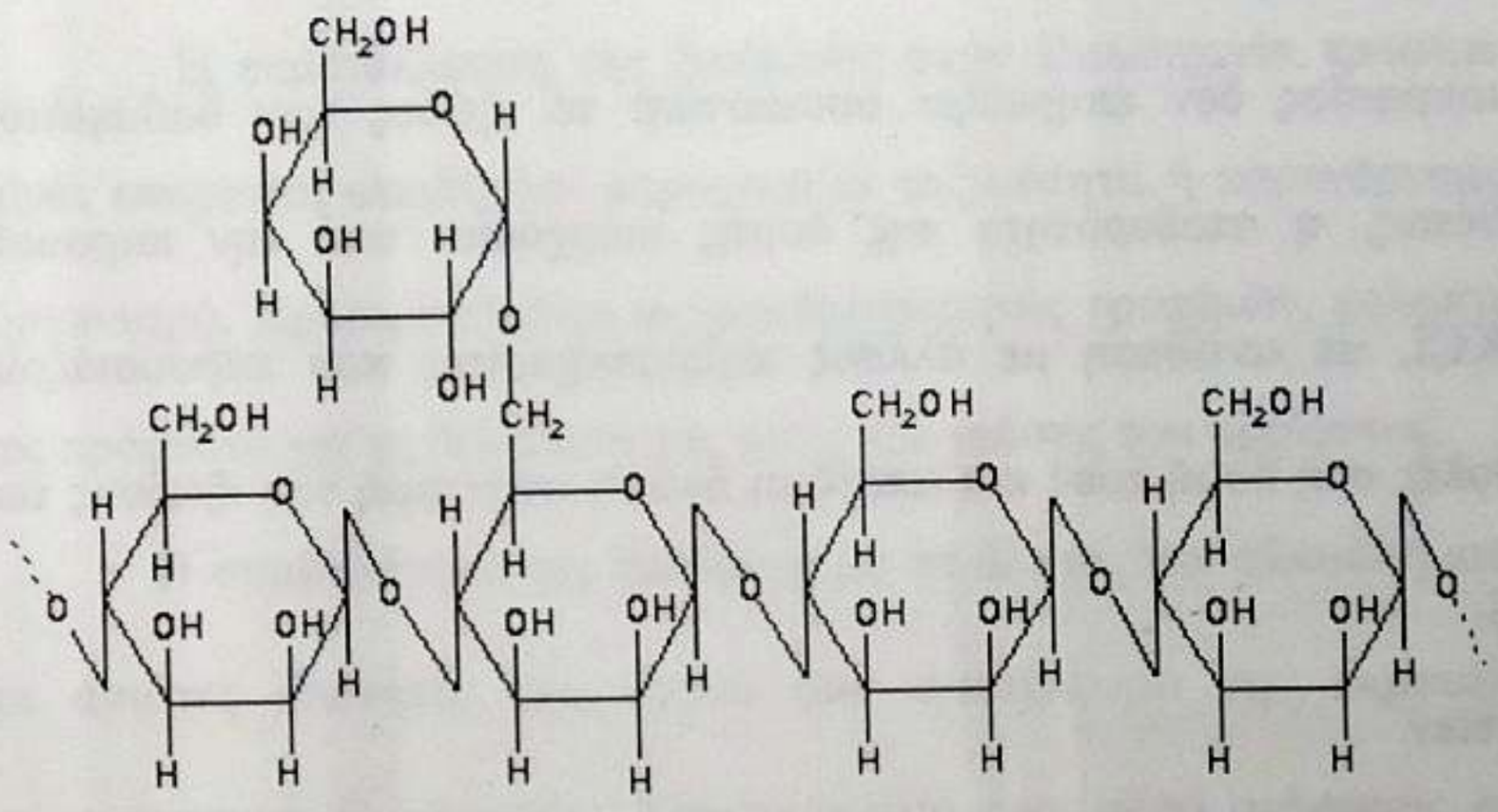
Τύπος(Grade)	**Μέσο μοριακό βάρος**	**5% διάλυμα**	**2% διάλυμα**	**1% διάλυμα**
Polyox WSR N-10	100,000	30-50		
Polyox WSR N-80L	200,000	65-90		
Polyox WSR N-80H	200,000	90-115		
Polyox WSR N-750	300,000	600-1,200		
Polyox WSR N-3000	400,000	2,250-4,500		
Polyox WSR-205	600,000	4,500-8,800		
Polyox WSR N-12K	1,000,000		400-800	
Polyox WSR N-60K	2,000,000		2,000-4,000	
Polyox WSR-301	4,000,000			1,500-4,500
Polyox Coagulant	5,000,000			4,500-7,500
Polyox WSR-303	7,000,000			7,500-10,000

Digitized by Birzeit University Library

12.3. Ξανθάνη (Xanthan gum)

Η Ξανθάνη παράγεται από διάφορα είδη του γένους Xanthomonas ; X.Campestris, X.Phaseoli, X.Malraceaum, X.Carotae, X.Juglandis. Ωσόστο, το Xanthan Gum B-1459 που παράγεται από X.Campestris εμφανίζει τις πιο ενδιαφέρουσες ιδιότητες για βιομηχανική χρήση.

Η ξανθάνη που συντίθεται από το είδος X.Campestris είναι ένας ανιονικός ετεροπολυσακχαρίτης. Η δομική μονάδα του (μονομερές) είναι ένας πεντασακχαρίτης που αποτελείται από D-γλυκόζη, D-μαννόζη, D-γλυκουρονικό οξύ σε αναλογία 2.8 : 2.0 : 2.0. Η σύνδεση των μονομερών μεταξύ τους οδηγεί σε πολυμερές που αποτελείται από μία γραμμική αλυσίδα μορίων D-γλυκόζης συνδεδεμένης με B(1 →4) γλυκοζιτικούς δεσμούς. Η κύρια αυτή αλυσίδα εμφανίζει διακλαδώσεις ανά δύο μόρια D-γλυκόζης, που αποτελούνται από 6-ακετυλο-D-μαννόζη, D-γλυκουρονικό οξύ και 4.6-πυροσταφυλική-D-μαννόζη (148) **(Σχήμα (A.18))**.



Σχήμα (A.18) : Δομή μορίου Xanthan Gum.

Digitized by Birzeit University Library

Το μοριακό βάρος του πολυσακχαρίτη, που ορίζεται ως μέσο μοριακό βάρος M_w, δεν έχει πάντοτε συγκεκριμένη τιμή αλλά εξαρτάται από το στέλεχος και τις συνθήκες της καλλιέργειας. Σε γενικές γραμμές το μέσο μοριακό βάρος της ξανθάνης κυμαίνεται μεταξύ 2.10^6 και 5.10^7 Da (149).

12.3.1. Φυσικοχημικές ιδιότητες της ξανθάνης

- Διαλυτότητα και ιξώδες

Η ξανθάνη διαλύεται τόσο σε θερμό, όσο και σε ψυχρό νερό σχηματίζοντας παχύρρευστα διαλύματα. Χαρακτηριστικό των διαλυμάτων αυτών είναι ότι δεν μεταβάλλεται το ιξώδες τους υπό την επίδραση σταθερής διατμητικής τάσης για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Σε συγκεντρώσεις 0,1- 1,0% (w/v) εμφανίζει pH 6,0-7,0. Στην ίδια περιοχή συγκεντρώσεων και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος εμφανίζει ασθενές διαμοριακές συνδέσεις.

-Επίδραση θερμοκρασίας

Η θερμοκρασίας δεν επηρεάζει ουσιαστικά το ιξώδες των διαλυμάτων ξανθάνης. Αντιθέτως, η σταθερότητα της δομής ενισχύεται από την παρουσία αλάτων, όπως KCI, σε αντίθεση με άλλους πολυσακχαρίτες που παρουσιάζουν δραστικές μεταβολές στη δομή τους και απότομη πτώση στην τιμή του ιξώδους των διαλυμάτων τους.

- Επίδραση αλάτων

Τα ανόργανα άλατα σταθεροποιούν τη δομή της ξανθάνης και αυξάνουν το ιξώδες της. Σε συγκεντρώσεις ξανθάνης πάνω από 0,35% το ιξώδες αυξάνει με την προσθήκη άλατος, ακόμα και σε μικρές ποσότητες. Άλατα που προστίθενται σε μεγάλες συγκεντρώσεις προκαλούν ελάχιστη ή και καθόλου μεταβολή στις ιδιότητες της ξανθάνης. Γενικά, ο πολυσακχαρίτης γίνεται αδιάλυτος παρουσία δισθενών

Digitized by Birzeit University Library

ιόντων σε pH περίπου 9.0, ενώ σε μικρές συγκεντρώσεις τρισθενών ιόντων εντείνεται η δημιουργία γέλης.

- Επίδραση pH

Το pH δεν επηρεάζει το ιξώδες και τη δομή της ξανθάνης σε μια ευρεία περιοχή τιμών. Η ξανθάνη σε στερεή μορφή είναι δυνατόν να διαλυθεί απευθείας σε όξινου διάλυμα. Επιπλέον, και σε υψηλές τιμές pH τα διαλύματα παραμένουν παχύρευστα για μεγάλο χρονικό διάστημα.

- Σχηματισμός λεπτών υμενίων

Φύλλα πολυμερούς καλής ποιότητας μπορούν να παραχθούν από διαλύματα συγκέντρωσης 1%, παρουσία γλυκερίνης ως πλαστικοποιητή, ώστε να ελαττωθεί η ευθραυστότητα. Η θέρμανση σε θερμοκρασίες περίπου 80°C συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας των παραγόμενων φύλλων.

12.3.2. Εφαρμογές της ξανθάνης

Η εκμετάλλευση της ξανθάνης στην Βιομηχανία τροφίμων και φαρμάκων είναι επιτρεπτή επειδή δεν παρουσιάζει τοξικότητα ή παρενέργειες στον ανθρώπινο οργανισμό. Χρησιμοποιείται ως σταθεροποιητής τροφίμων, γαλακτωματοποιητής και ως πρόσθετο για τη βελτίωση της υφής και γεύσης του προϊόντος.

Η συμβατότητα της ξανθάνης με τα άλατα, την αλκοόλη και τα σάκχαρα, και οι άριστες ιδιότητές της, έχουν σαν αποτέλεσμα την εκμετάλλευση της στην φαρμακευτική Βιομηχανία. Χρησιμοπείται σαν μέσο αιώρησης σταθεροποιητή για γαλακτώματα, και λόγω της ψευδοπλαστικής ρεολογικής συμπεριφοράς της ενδυναμώνει τις οδοντόπαστες και αλοιφές ώστε να συγκρατούν τη μορφή τους(149,150).

Digitized by Birzeit University Library

Πρόσφατες ερευνητικές εργασίες που δημοσιεύθηκαν, οι οποίες αφορούν τη χρησιμοποίηση της ξανθάνης, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα πολυμερή, στην παρασκευή σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης τύπου ''υδρόφιλες μήτρες'', ανέφεραν ότι ήταν εφικτή η επιβράδυνση της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από μήτρες αποτελούμενες από Xanthan Gum (150,151,152,153,154,155,156).

12.4. Gantrez AN

Τα πολυμερή Gantrez είναι συνθετικά συμπολυμερή του μεθυλβινυλαιθέρα και μαλεϊκό ανυδρίτη (methylvinylether και maleic anhydride). Τα Gantrez παράγονται σε τέσσερις μορφές : Gantrez AN (η άνυδρη μορφή), Gantrez S (μορφή ελεύθερου οξέος), Gantrez ES (μορφή ημιεστίρος, half ester) και Gantrez MS (μικτό άλας νατρίου/ασβεστίου μορφή, mixed salt of sodium/calcium). Τα συμπολυμερή αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως σε πολλές φαρμακευτικές εφαρμογές και στην παρασκευή μορφών ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει αφορούν την εφαρμογή των συμπολυμερών αυτών στην επικάλυψη δισκίων και σε παρασκευή συστημάτων μήτρας (157,158,159,160). Σύμφωνα με τους U. Finne και Arto Urtti η διάλυση του πολυμερούς και κατά συνέπεια η διάβρωση της μήτρας είναι το σημαντικότερο στοιχείο το οποίο επηρεάζει την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από μήτρες αποτελούμενες από το Gantrez.

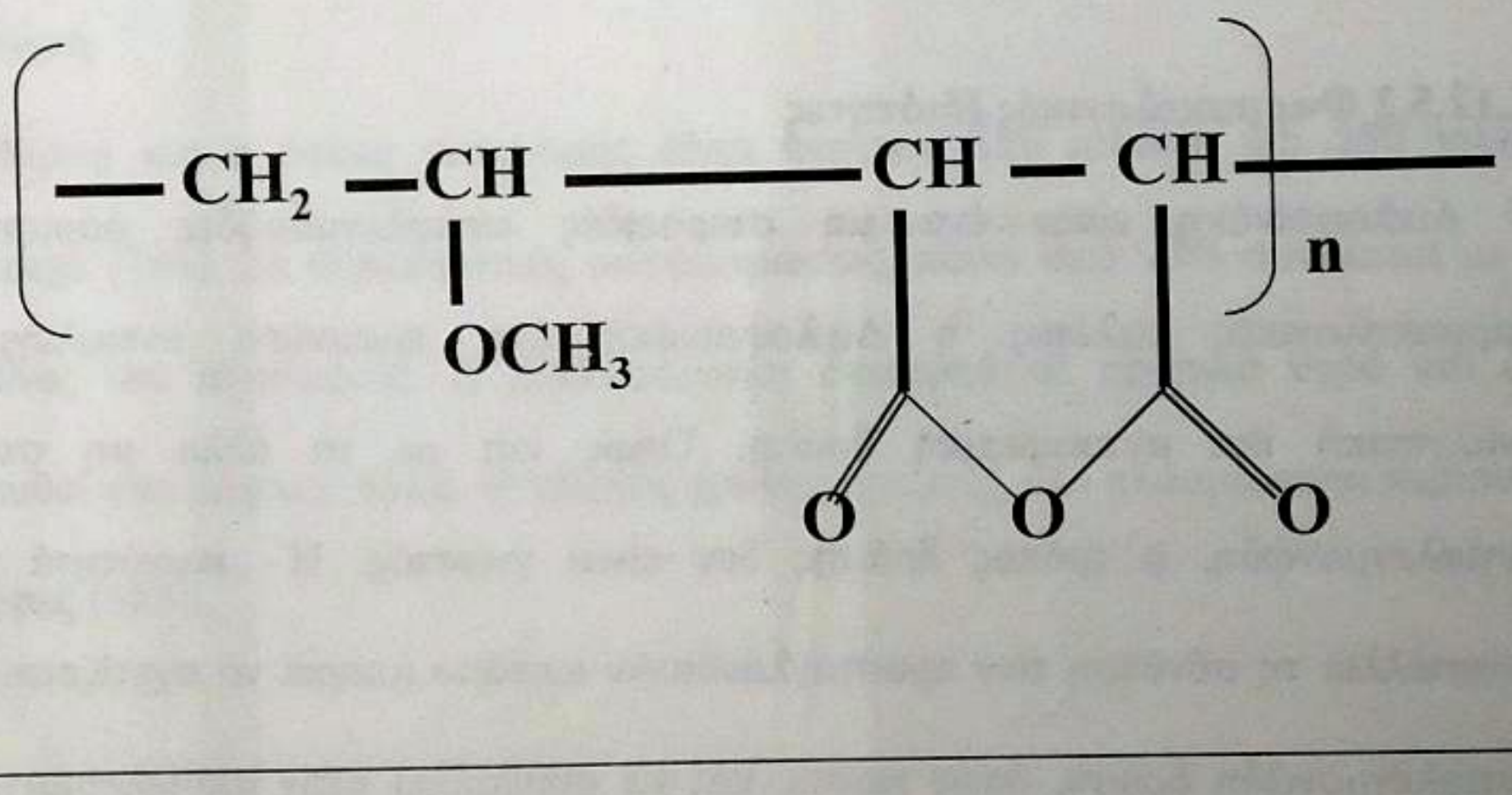
Τα συμπολυμερή Gantrez δεν απορροφώνται από το σώμα και από μελέτες σε κουνέλια και ποντίκια βρέθηκε ότι δεν είναι τοξικά. Τα Gantrez AN είναι αδιάλυτα στο νερό αλλά υδρολύονται σε αυτό προς ελεύθερο οξύ, το οποίο στην συνέχεια διαλύεται στο νερό. Η υδρόλυσή τους επηρεάζεται σημαντικά από την θερμοκρασία και το pH. Το μοριακό τους βάρος κυμαίνεται από 190.000 έως 2.000.000 (όπως φαίνεται στον **Πίνακα (Α.5)**) και το Tg είναι μεταξύ 151- 154°C.

Digitized by Birzeit University Library

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το Gantrez AN 169 σε μορφή υπόλευκης κόνης.

Πίνακας (A.5): Τύποι, M.B. και εύρος ιξώδους Gantrez AN.

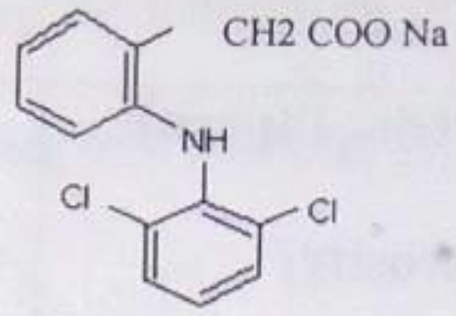
Τύπος (Grade)	**Ειδικό εξώδες (Specific Viscosity)**	**Μοριακό βάρος*10^3**
AN-119	0,1-0,5	190
AN-139	1,0-1,5	950
AN-149	1,5-2,5	1100
AN-169	2,6-3,5	1700
AN-179	3,5-5	2000



Σχήμα (A.19): Χημική δομή συμπολυμερών Gantrez AN

Digitized by Birzeit University Library

12.5. Άλας Νατρίου της Δικλοφαινάκης (Diclofenac Sodium)



Σχήμα (Α.20): Χημική δομή της Δικλοφαινάκης

Mr: 318,1 (Μοριακό Βάρος), C14H10Cl2NNaO2

Diclofenac Sodium: Sodium 2- [(2,6-dichlorophenyl) amino] –phenyl]-phenyl] acetate

Α.12.5.1 Φυσικοχημικές Ιδιότητες

Λευκή ή ελαφρώς υποκίτρινη κρυσταλλική σκόνη, ελαφρώς υγροσκοπική, λίγο διαλυτή στο νερό, ευδιάλυτη στη μεθανόλη, διαλυτή στην αιθανόλη, ελαφρώς διαλυτή στην ακετόνη, πρακτικώς αδιάλυτη στον αιθέρα (161).

Α.12.5.2 Φαρμακολογικές Ιδιότητες

Η Δικλοφαινάκη είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο. Σε φαρμακολογικές μελέτες η Δικλοφαινάκη έχει εμφανίσει αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική δράση. Όπως και με τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ο τρόπος δράσης δεν είναι γνωστός. Η ικανότητά του να αναστέλλει τη σύνθεση των προσταγλανδινών ωστόσο μπορεί να σχετίζεται με την αντιφλεγμονώδη δράση, όπως επίσης και να συμβάλλει στην αποτελεσματικότητά του στην ανακούφιση του πόνου που οφείλεται σε φλεγμονή και πρωτοπαθή δυσμηνόρροια.Σε σχέση με την αναλγητική δράση η Δικλοφαινάκη δεν είναι ναρκωτικό(162).

Digitized by Birzeit University Library

12.5.3. Ενδείξεις Χορήγησης, Δοσολογία

Ενδείξεις Χορήγησης

Η χορήγηση του Diclofenac Sodium ενδείκνυται σε φλεγμονώδεις και εκφυλιστικές παθήσεις των αρθρώσεων, επώδυνα μυοσκελετικά σύνδρομα και πρωτοπαθή δυσμηνόρροια (163).

Δοσολογία

Από το στόμα 20-25 mg 2 έως 3 φορές την ημέρα κατά προτίμηση μετά τα γεύματα (163).

12.5.4. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε συνθήκες νηστείας η Δικλοφαινάκη απορροφάται πλήρως από το γαστρεντερικό σύστημα. Ωστόσο, εξαιτίας του μεταβολισμού πρώτης διόδου, μόνο το 50% της δόσης που απορροφάται είναι διαθέσιμο στη συστηματική κυκλοφορία (164).

Κατανομή

Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής είναι περίπου 350 ml/min και 550 ml/min αντίστοιχα (164). Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, πάνω από 99% συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η Δικλοφαινάκη διαπερνά το αρθρικό υγρό και έχει ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα. Ο τελικός χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 1 με 2 ώρες (165).

Μεταβολισμός και απέκκριση

Ο κύριος μεταβολίτης της Δικλοφαινάκης είναι ο 4′-hydroxy Diclofenac. Η Δικλοφαινάκη απεκκρίνεται δια μέσου του μεταβολισμού και ακολούθως γίνεται

Digitized by Birzeit University Library

νεφρική και χολική απέκκριση των γλυκουρονικών και θεϊκών συζευγμένων ενώσεων των μεταβολιτών.

Περίπου 65% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και περίπου 35% στη χολή (164).

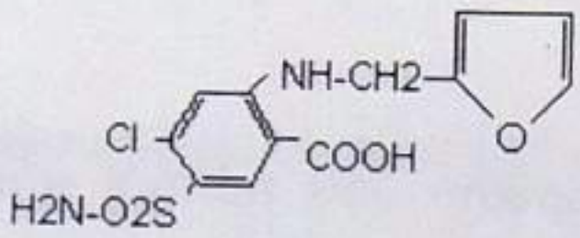
12.5.5. Φαρμακοτεχνικές μορφές-Περιεκτικότητες

Στην Ελληνική αγορά κυκλοφορούν οι παρακάτω φαρμακοτεχνικές μορφές και περιεκτικότητες:

☞ Tablets	100 mg.	☞ e. f. c. tablets	25mg, 50mg.
☞ c. Tablets	25 mg.	☞ s. r. f. c. tablets	75mg, 100mg.
☞ s. c. tablets	50 mg.	☞ Suppositories	50mg, 100mg.
☞ e. c .tablets	25mg, 50mg.	☞ Inject. Solution	75mg/3ml.

12.6. Φουροσεμίδη (Furosemide)

4-Χλωρο-N-furfuryl-5 σουλφανιλανθρανιλικό οξύ



Σχήμα (Α.21) : Χημική δομή της Φουροσεμίδης

M.r: 330.7 (Μοριακό Βάρος) C12H11ClN2O5S

12.6.1. Φυσικοχημικές ιδιότητες

Λευκή, υποκίτρινη, άοσμη κρυσταλλική σκόνη.

Πρακτικά αδιάλυτη στο νερό, πρακτικά αδιάλυτη ή ελαφρώς ευδιάλυτη στο χλωροφόρμιο, διαλυτή σε αναλογία 1/75 στην αλκοόλη, ελαφρώς διαλυτή στον αιθέρα, διαλυτή στην ακετόνη, διαλυτή στο διμεθυλφορμαμίδιο, διαλυτή στην μεθυλική αλκοόλη και σε διαλύματα υδροξειδίων των αλκαλικών (165).

Digitized by Birzeit University Library

12.6.2. Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η Φουροσεμίδη είναι δραστικό διουρητικό το οποίο δρα πρωταρχικά αναστέλλοντας την απορρόφηση ηλεκτρολύτη στην αγκύλη του Henle.

Μπορεί να είναι δραστική σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε θειαζιδικά διουρητικά περιλαμβάνοντας και τους ασθενείς με βλάβη νεφρικής λειτουργίας. Προκαλεί ελαττωμένη νεφρική αγγειακή αντίσταση και αυξημένη νεφρική αιματική ροή. Η κύρια δράση της εμφανίζεται στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.

Συγκριτικά με τις άλλες κατηγορίες διουρητικών έχει υψηλότερη αποτελεσματικότητα στην κινητοποίηση Na^+ και Cl^- από το σώμα (166).

12.6.3. Ενδείξεις χορήγησης, δοσολογία

Ενδείξεις χορήγησης

Η χρήση της φουροσεμίδης ενδείκνυται σε οξύ πνευμονικό οίδημα, οιδήματα καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφρωσικού συνδρόμου, υπέρταση, κίρρωση με ασκήτη, υπερασβεστιαιμία, σε συνδυασμό με ισότονα χλωριονατριούχα διαλύματα. Επίσης σε οίδημα ή ολιγουρία σε περιπτώσεις οξείας ή χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (163).

Δοσολογία

Από το στόμα αρχικά 20mg-80mg κάθε πρωί. Η δόση αυξάνεται σταδιακά ανάλογα με την ανταπόκριση. Μέγιστη συνιστώμενη δόση 500mg την ημέρα (163).

12.6.4. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η Φουροσεμίδη απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό σύστημα. Η βιοδιαθεσιμότητα έχει αναφερθεί ότι είναι περίπου 60-70% αλλά η απορρόφηση είναι μεταβλητή και ακανόνιστη. Επηρεάζεται από τη δασολογική μορφή, την πορεία της υπάρχουσας ασθένειας και από την παρουσία της τροφής.

Digitized by Birzeit University Library

Κατανομή

Η Φουροσεμίδη συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, σχεδόν αποκλειστικά με την λευκωματίνη. Το ποσοστό της ελεύθερης (μη συνδεδεμένης) Φουροσεμίδης είναι υψηλότερο στους ασθενείς με καρδιακή ασθένεια, νεφρική ανεπάρκεια και κίρρωση του ήπατος. Οι ασθενείς με διαταραχές του ήπατος έχουν επίσης αυξημένο όγκο κατανομής που είναι αναλογικά μεγαλύτερος από την παρατηρούμενη μείωση σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μεταβολισμός και απέκκριση

Ένας γλυκουρονικός μεταβολίτης της Φουροσεμίδης παράγεται σε διαφορετικά ποσοστά. Ο χρόνος ημιζωής της Φουροσεμίδης έχει γενικά αναφερθεί ότι ποικίλει από 30 έως 120 λεπτά σε υγιή άτομα. Η κάθαρση της Φουροσεμίδης επηρεάζεται από την ηλικία, την κατάσταση της ασθένειας και τις αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου. Η κάθαρση μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας πιθανώς εξαιτίας της φθίνουσας νεφρικής λειτουργίας. Η ηπατική ανεπάρκεια έχει μικρή επίδραση στην κάθαρση.

12.6.5. Φαρμακοτεχνικές μορφές-Περιεκτικότητες

Στην Ελληνική αγορά κυκλοφορούν οι παρακάτω φαρμακοτεχνικές μορφές και περιεκτικότητες:

- Tablets 40mg
- e. c. capsules 30mg
- Inject solution 20mg

Digitized by Birzeit University Library

Β. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

13. ΥΛΙΚΑ, ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

13.1 Υλικά

- Υδροξυπροπυλο-Μεθυλοκυτταρίνη (Metolose 90 SH.100.000SR, Shin-Etsu chemical).
- Πολυαιθυλενοξείδιο (Polyox NF.7.10^6, UNION CARBID).
- Xanthan Gum (ALDRICH).
- Gantrez AN-169 BF (ISP).
- Άλας Νατρίου της Δικλοφαινάκης (Diclofenac Sodium, Sigma Chemical Co.).
- Φουροσεμίδη (Furosemide Hoechst, Germany)
- Στεατικό Μαγνήσιο (Magnesium Stearate, BDH).
- Ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών με pH=7,4 : παρασκευάστηκε σύμφωνα με την Αμερικάνικη φαρμακοποιΐα USPXX, NF XV (167).
- Απιονισμένο νερό.

13.2 Συσκευές

- Συσκευή διάλυσης (DISTEK DISSOLUTION SYSTEM 2100 B ,DDS2100B).
- Ηλεκτρονικός ζυγός ακριβείας (Metter).
- Συσκευή μέτρησης pH (Orion).
- Υδραυλική πρέσα συμπίεσης δισκίων (Carver 3393).
- Συσκευή μέτρησης σκληρότητας δισκίων (Erweka TBH 28).
- Φασματοφωτόμετρο U.V. (Lambda 6 Perkin Elmer).

Digitized by Birzeit University Library

- Φούρνος (WT Binder).
- Συσκευή προσδιορισμού του μεγέθους σωματιδίων των υλικών (MASTER SIZER MALVERN).
- Image Analysis, Leica Q500IW.
- Αναμικτήρας (WAB TURBULA Type T2F).

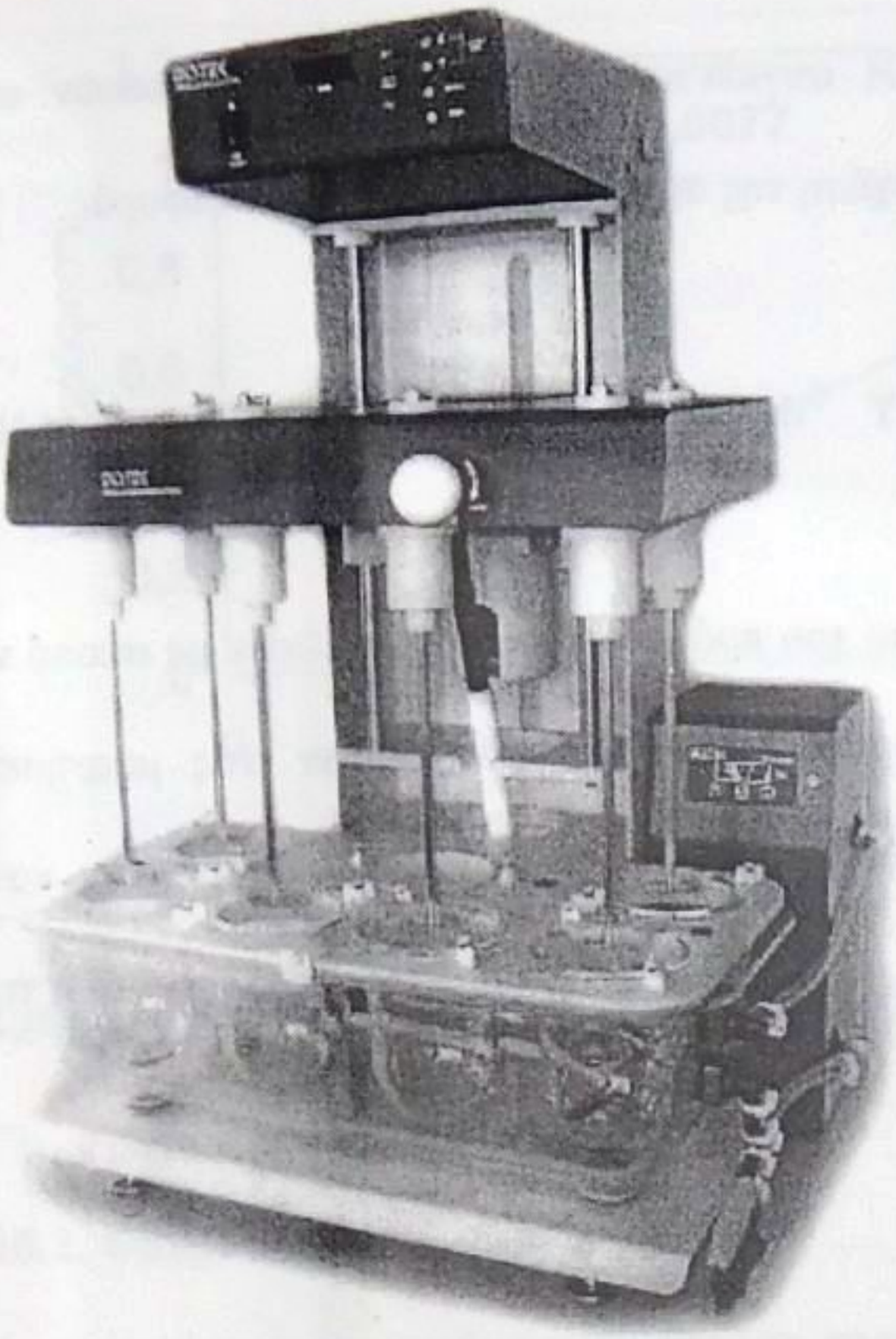
14. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Η διαλυτότητα των δραστικών ουσιών (Diclofenac Sodium και Furosemide) προσδιορίστηκε σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών με pH 7,4 και θερμοκρασία 37°C. Η μέτρηση έγινε με προσθήκη περίσσειας φαρμάκου σε 20 ml ρυθμιστικού διαλύματος. Ακολούθησε συνεχής ανάδευση επί 72 ώρες, μέσα σε θερμοστατούμενο υδατόλουτρο (37°C), σε σκοτεινό χώρο (λόγω φωτοευαισθησίας της Φουροσεμίδης) για την παρασκευή υπέρκορου διαλύματος. Η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας μετρήθηκε φασματοφωτομετρικά (λ_{max} Diclofenac=276, λ_{max} Furosemide=276), μετά από διήθηση και κατάλληλη αραίωση των δειγμάτων (3 δείγματα για κάθε φάρμακο).

15. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Η αποδέσμευση των δραστικών ουσιών από τα δισκία προσδιορίστηκε με την βοήθεια συσκευής διάλυσης (D.D.S.2100B)(**Σχήμα Β.1**) με την μέθοδο του περιστρεφόμενου πτερυγίου (method paddle, apparatus, II, U.S.P.) ρυθμισμένη στις 100 στροφές ανά λεπτό (100 rpm). Για κάθε χρονική στιγμή υποβλήθηκαν σε in vitro δοκιμασία διάλυσης (Dissolution test) 3 δισκία.

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα (B.1) : Συσκευής διάλυσης (D.D.S.2100B)

Το υγρό εντός του οποίου έλαβε χώρα η διάλυση, ήταν ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, pH : 7,4 (900 ml σε κάθε δοχείο διάλυσης), και η θερμοκρασία παρέμενε σταθερή στους 37°C ± 0,5°C.

Η δειγματοληψία γινόταν κάθε μισή ώρα επί 8 ώρες. Ο όγκος του δείγματος ήταν 3ml και μετά από κάθε δειγματοληψία η ποσότητα αυτή αντικαταστάθηκε από 3ml ρυθμιστικού διαλύματος, ώστε ο συνολικός όγκος του να παραμένει σταθερός.

Η απορρόφηση της δραστικής ουσίας των δειγμάτων μετρήθηκε με φαρματοφωτόμετρο, σε μήκος κύματος 276 nm για τα Diclofenac Sodium και Furosemide. Η μέτρηση έγινε μετά από την διήθηση και κατάλληλη αραίωση (όπου

Digitized by Birzeit University Library

ήταν απαραίτητο) των δειγμάτων. Η συγκέντρωση των δραστικών ουσιών στα δείγματα υπολογίστηκε με βάση την σχέση της αντίστοιχης καμπύλης αναφοράς.

16. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

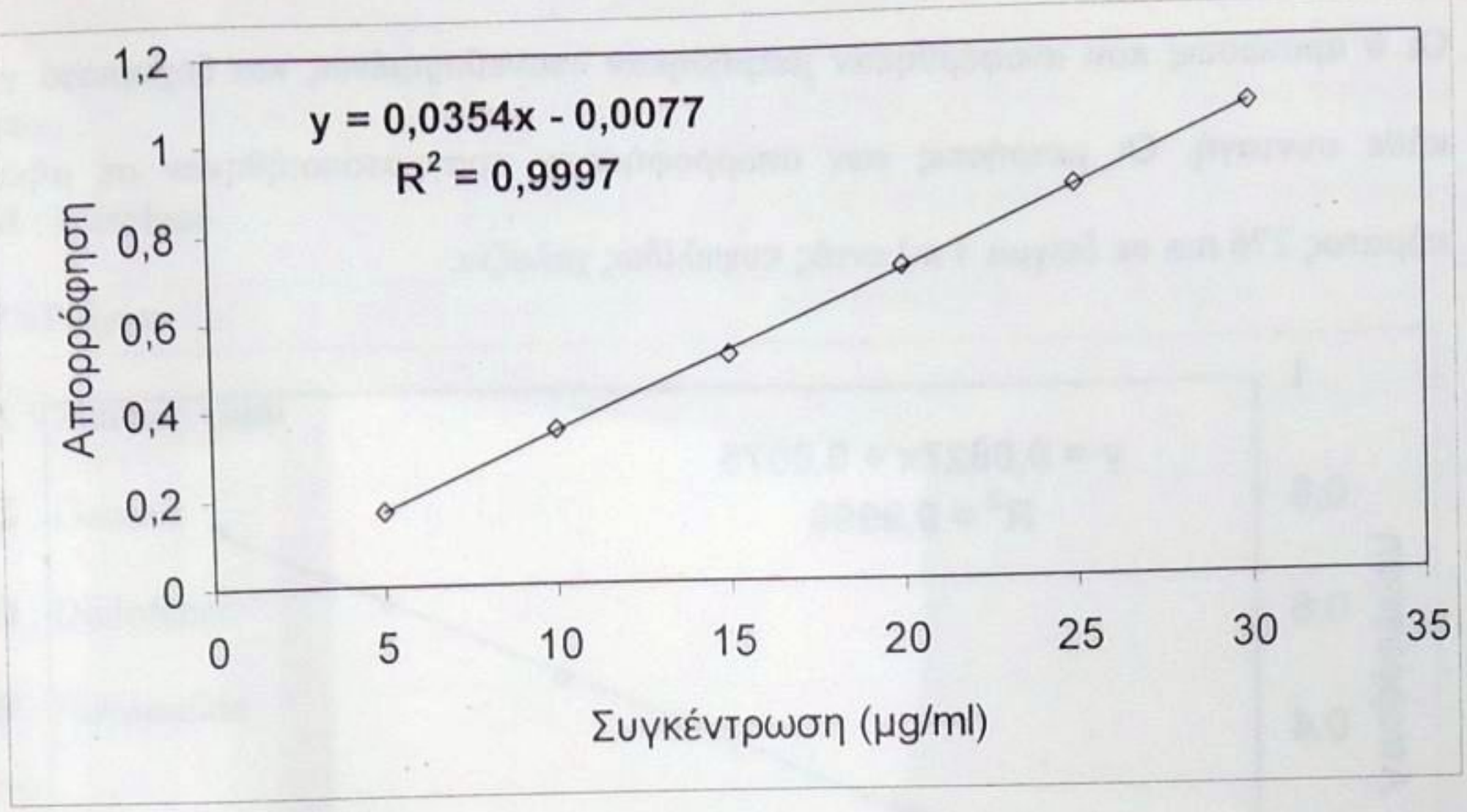
Η παρασκευή και η αξιολόγηση του πρότυπου διαλύματος έγινε με σκοπό να καλυφθεί ολόκληρη η περιοχή απορροφήσεων που αναμενόταν στις μετρήσεις δηλαδή από 0 έως 1. Για το λόγο αυτό παρασκευάστηκαν και μετρήθηκαν κατ' επανάληψη 6 πρότυπα διαλύματα της ουσίας για να καλύπτουν ομοιόμορφα όλη την περιοχή των συγκεντρώσεων.

16.1. Δικλοφαινάκη

Τα πρότυπα διαλύματα που χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή της καμπύλης αναφοράς ήταν :

5 μg/ml, 10 μg/ml, 15 μg/ml, 20 μg/ml, 25 μg/ml, 30 μg/ml. Αρχικά διαλύθηκαν 62.5 mgr Δικλοφαινάκης (τα οποία ζυγίστηκαν με ακρίβεια) σε 250 ml αιθανόλη σε ογκομετρική φιάλη των 250 ml. (Η αιθανόλη χρησιμοποιήθηκε για να εξασφαλισθεί πλήρης διάλυση του Diclofenac Sodium). Με τον τρόπο αυτό και μετά από τοποθέτηση στη συσκευή υπερήχων για να εξασφαλισθεί η πλήρης διάλυση της ουσίας προέκυψε ένα διάλυμα συγκέντρωσης 250 μg/ml. Από το διάλυμα αυτό προέκυψαν με κατάλληλες αραιώσεις οι παραπάνω προτεινόμενες συγκεντρώσεις (Στηριζόμενοι στην σχέση $C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$).

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα (Β.2) : Παράδειγμα καμπύλης αναφοράς της Δικλοφαινάκης.

16.2. Φουροσεμίδη

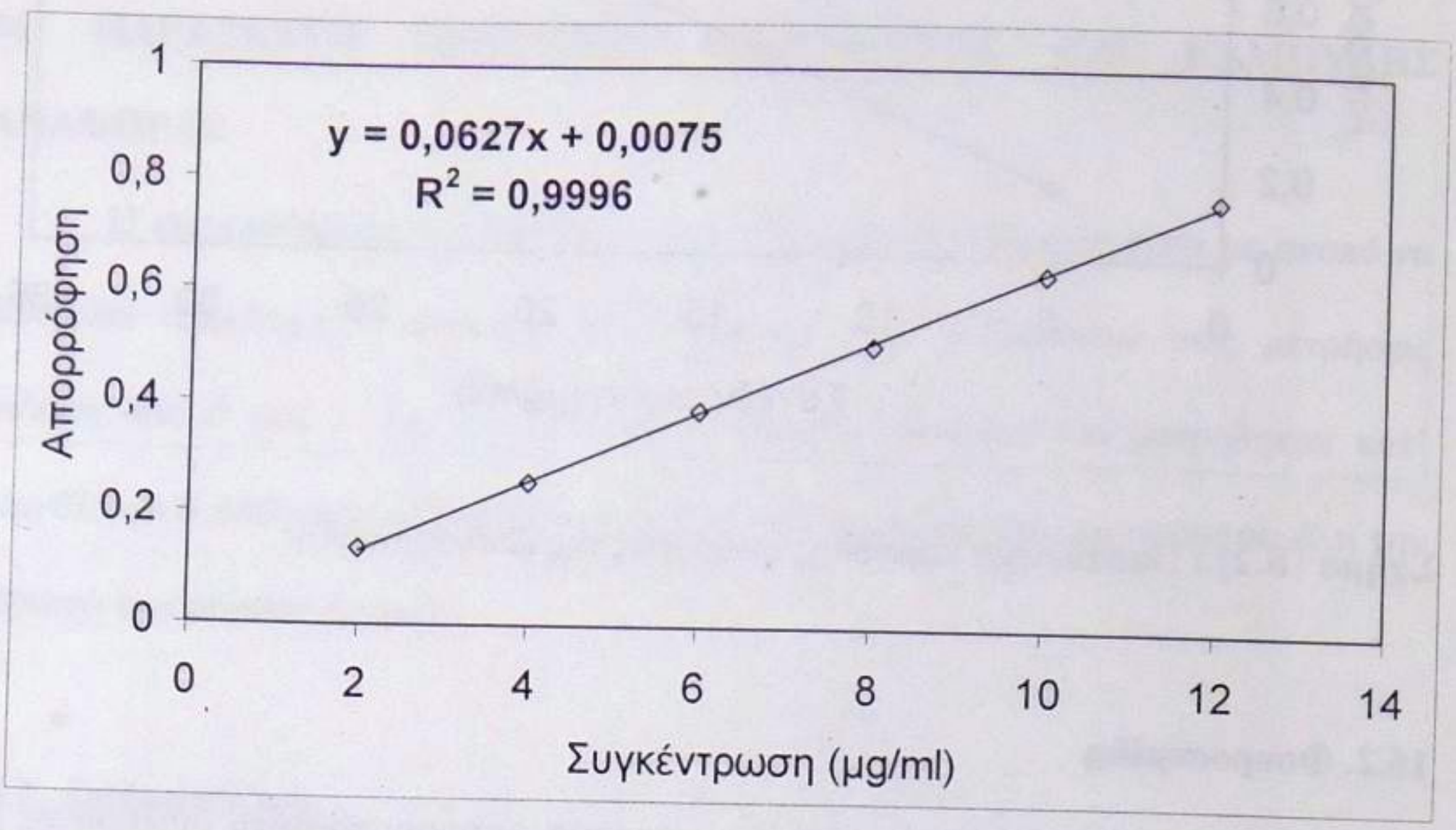
Όπως και στην προηγούμενη περίπτωση παρασκευάστηκαν πρότυπα διαλύματος με τις παρακάτω συγκεντρώσεις :

2μg/ml, 4μg/ml, 6μg/ml, 8μg/ml, 10μg/ml, 12μg/ml. Αρχικά διαλύθηκαν 62,5 mgr ουσίας σε ογκομετρική φιάλη των 250 ml που περιείχε ακρυλονιτρίλιο(MeCN) για να εξασφαλιστεί πλήρης διάλυση της Φουροσεμίδης. Με τον τρόπο αυτό και μετά από τοποθέτηση στη συσκευή υπερήχων για να εξασφαλισθεί η πλήρης διάλυση της ουσίας προέκυψε ένα διάλυμα συγκέντρωσης 250 μg/ml. Από το διάλυμα αυτό προέκυψαν με κατάλληλες αραιώσεις οι παραπάνω προτεινόμενες συγκεντρώσεις.

Για την ακριβή μέτρηση των λαμβανόμενων όγκων χρησιμοποιήθηκαν πιπέτες ακριβείας. Οι όγκοι αυτοί που υπολογίστηκαν, τοποθετήθηκαν σε ογκομετρικές φιάλες των 25 ml και συμπληρώθηκαν μέχρι χαραγής με ρυθμιστικό διάλυμα pH 7.4 που ήταν και το μέσο διάλυσης που χρησιμοποιήθηκε στο πείραμα.

Digitized by Birzeit University Library

Οι 6 αραιώσεις που αναφέρθηκαν μετρήθηκαν επανειλημμένως και ξεχωριστά για κάθε συνταγή. Οι μετρήσεις των απορροφήσεων πραγματοποιήθηκαν σε μήκος κύματος 276 nm σε δείγμα 3 ml εντός κυψελίδας χαλαζία.



Σχήμα (Β.3) : Παράδειγμα καμπύλης αναφοράς της Δικλοφαινάκης.

17. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΥΝΤΑΓΩΝ ΚΑΙ ΔΙΣΚΙΩΝ ΤΡΙΩΝ ΣΤΙΒΑΔΩΝ

17.1. Συνταγές δισκίων τριών στιβάδων

Για τις μελέτες της αποδέσμευσης από δισκία τριών στιβάδων, παρασκευάστηκαν συνταγές με διάφορους συνδυασμούς των πολυμερών. Η ποσότητα του πολυμερούς για κάθε στιβάδα καθώς και η συνολική ποσότητα του φαρμάκου (Δικλοφαινάκη και Φουροσεμίδη) στο δισκίο σε όλες τις συνταγές ήταν σταθερές.

Οι συνταγές περιγράφονται με το εξής σύστημα : κάθε συνταγή περιγράφεται με ένα αριθμό και 3 γράμματα. Ο αριθμός είναι το 3 και δείχνει το πλήθος των στιβάδων στο δισκίο, ενώ τα γράμματα δείχνουν τα έκδοχα και τις δραστικές ουσίες,

Digitized by Birzeit University Library

όπου :

M : Metolose

P : Polyox

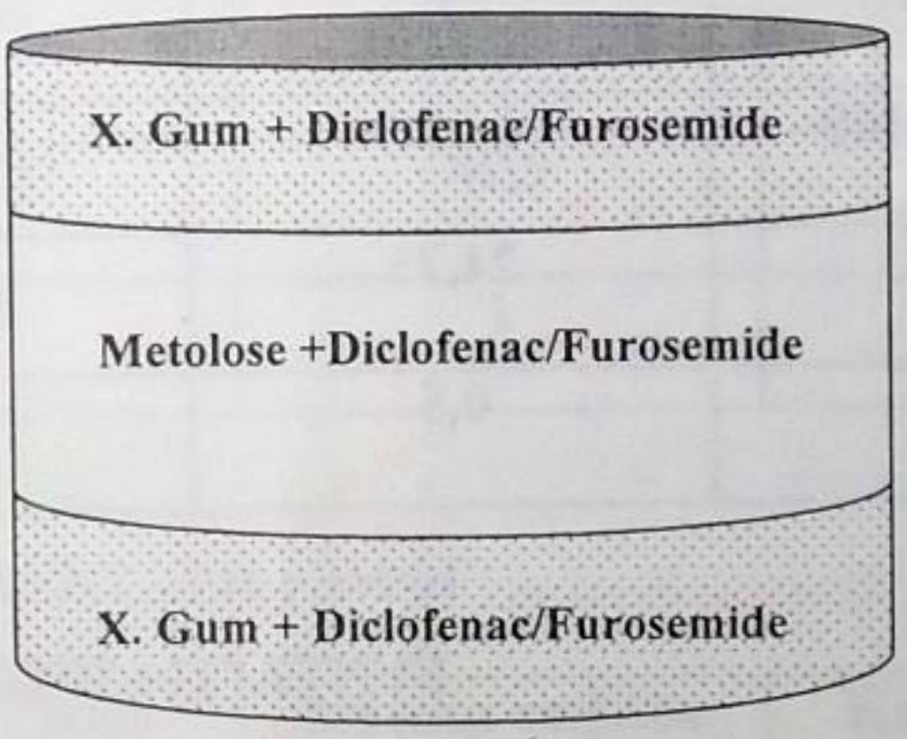
X : Xanthan Gum

G : Gantrez

D : Diclofenac

F : Furosemide

Στο παρακάτω σχήμα απεικονίζεται η μορφή και η σύσταση δισκίου τριών στιβάδων.



Σχήμα (Β.4) : Σχηματική απεικόνιση ενός δισκίου τριών στιβάδων.

Οι συνταγές που παρασκευάστηκαν αναφέρονται στους παρακάτω πίνακες.

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Β.1 : Συνταγές δισκίων τριών στιβάδων με Δικλοφαινάκη

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3MXD

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Metolose SR	-	49,5	-
Xanthan Gum	24,75	-	24,75
Diclofenac	24,75	49,5	24,75
Mg. Stereate	0,5	1	0,5

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3MGD

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Metolose SR	-	49,5	-
Gantrez AN-169	24,75	-	24,75
Diclofenac	24,75	49,5	24,75
Mg. stereate	0,5	1	0,5

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3PXD

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Polyox	-	49,5	-
Xanthan Gum	24,75	-	24,75
Diclofenac	24,75	49,5	24,75
Mg. Stereate	0,5	1	0,5

Digitized by Birzeit University Library

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3PGD

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Polyox	-	49,5	-
Gantrez AN-169	24,75	-	24,75
Diclofenac	24,75	49,5	24,75
Mg. Stereate	0,5	1	0,5

Πίνακας Β.2 : Συνταγές δισκίων τριών στιβάδων με Φουροσεμίδη

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3MXF

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Metolose SR	-	49,5	-
Xanthan Gum	24,75	-	24,75
Furosemide	24,75	49,5	24,75
Mg. Stereate	0,5	1	0,5

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3MGF

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Metolose SR	-	49,5	-
Gantrez AN-169	24,75	-	24,75
Furosemide	24,75	49,5	24,75
Mg. Stereate	0,5	1	0,5

Digitized by Birzeit University Library

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3PXF

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Polyox	-	49,5	-
Xanthan Gum	24,75	-	24,75
Furosemide	24,75	49,5	24,75
Mg. Stereate	0,5	1	0,5

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3PGF

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Polyox	-	49,5	-
Gantrez AN-169	24,75	-	24,75
Furosemide	24,75	49,5	24,75
Mg. Stereate	0,5	1	0,5

Πίνακας Β.3 : Συνταγές δισκίων τριών στιβάδων με Δικλοφαινάκη, όπου η δραστική ουσία βρίσκεται μόνο στην μεσαία στιβάδα.

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3MDX

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Metolose SR	-	49,5	-
Xanthan Gum	24,75	-	24,75
Diclofenac	-	99	-
Mg. stereate	0,25	1,5	0,25

Digitized by Birzeit University Library

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3MDG

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Metolose SR	-	49,5	-
Gantrez AN-169	24,75	-	24,75
Diclofenac	-	99	-
Mg. stereate	0,25	1,5	0,25

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3MDM

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Metolose SR	24,75	49,5	24,75
Diclofenac	-	99	-
Mg. stereate	0,25	1,5	0,25

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3PDX

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Polyox	-	49,5	-
Xanthan Gum	24,75	-	24,75
Diclofenac	-	99	-
Mg. Stereate	0,25	1,5	0,25

Digitized by Birzeit University Library

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3PDG

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Polyox	-	49,5	-
Gantrez AN-169	24,75	-	24,75
Diclofenac	-	99	-
Mg. stereate	0,25	1,5	0,25

ΣΥΝΤΑΓΗ : 3PDP

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top layer	Μεσαία στιβάδα Middle layer	Κάτω στιβάδα Bottom layer
Polyox	24,75	49,5	24,75
Diclofenac	-	99	-
Mg. stereate	0,25	1,5	0,25

17.2. Παρασκευή δισκίων τριών στιβάδων

Ζυγίστηκαν ακριβείς ποσότητες από τα συστατικά που αντιστοιχούν σε κάθε στιβάδα σε ζυγό ακριβείας. Ακολούθησε η ανάμειξη των συστατικών σε αναμικτήρα επί 15 λεπτά. Τα δισκία παρασκευάστηκαν με την μέθοδο της απ'ευθείας συμπίεσης, σε πρέσα ως εξής:

Ζυγίστηκαν 50 mg από το μίγμα που αντιστοιχεί στην κατώτερη στιβάδα, τοποθετήθηκαν στην μήτρα και συμπιέστηκαν με φορτίο 300lb. Στην συνέχεια ζυγίστηκαν 100mg από το μίγμα που αντιστοιχεί στην μεσαία στιβάδα, τοποθετήθηκαν στην μήτρα (πάνω από το υλικό της κάτω στιβάδας) και ξανά

Digitized by Birzeit University Library

συμπιέστηκε το περιεχόμενο της μήτρας με φορτίο 300lb. Τέλος, ζυγίστηκαν 50 mg από το μίγμα που αντιστοιχεί στην ανώτερη στιβάδα , τοποθετήθηκαν στην μήτρα και συμπιέστηκε όλο το περιεχόμενο της μήτρας μέχρι να επιτευχθεί η επιθυμητή σκληρότητα. Τα δισκία που παρασκευάστηκαν είχαν σκληρότητα 8-10 kp. Η διάμετρός τους ήταν 10 mm και το συνολικό βάρος κάθε δισκίου ήταν 200 mg.

18. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΥΝΤΑΓΩΝ ΚΑΙ ΔΙΣΚΙΩΝ ΔΥΟ ΣΤΙΒΑΔΩΝ

18.1. Συνταγές δισκίων δύο στιβάδων

Η περιεκτικότητα κάθε στιβάδας σε δραστική ουσία καθώς σε πολυμερές ήταν σταθερή αλλά μεταβαλλόταν το είδος του πολυμερούς. Για τις μελέτες της αποδέσμευσης από δισκία δύο στιβάδων παρασκευάστηκαν τέσσερις συνταγές για κάθε φάρμακο. Χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια πολυμερικά υλικά με τα δισκία τριών στιβάδων.

Οι συνταγές περιγράφονται με το εξής σύστημα : κάθε συνταγή περιγράφεται με ένα αριθμό και 3 γράμματα. Ο αριθμός είναι το 2 και δείχνει το πλίθος των στιβάδων στο δισκίο, ενώ τα γράμματα δείχνουν τα έκδοχα και τις δραστικές ουσίες, όπου :

M : Metolose

P : Polyox

X : Xanthan Gum

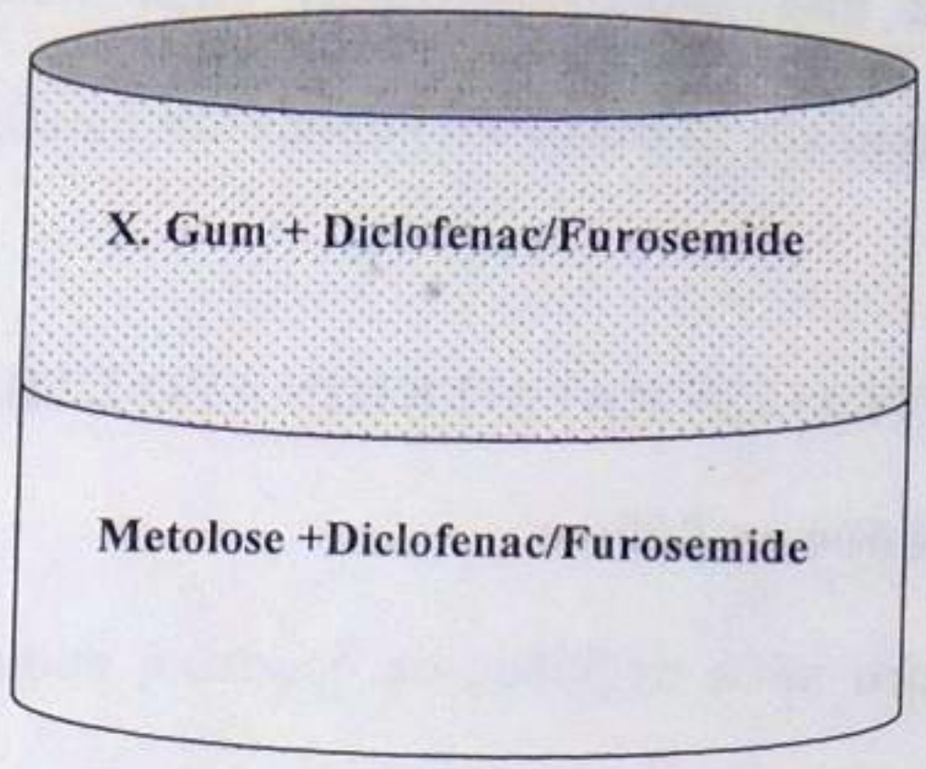
G : Gantrez

D : Diclofenac

F : Furosemide

Digitized by Birzeit University Library

Στο παρακάτω σχήμα απεικονίζεται η μορφή και η σύσταση δισκίου δύο στιβάδων.



Σχήμα (B.5) : Σχηματική απεικόνιση ενός δισκίου δύο στιβάδων.

Οι συνταγές που παρασκευάστηκαν αναφέρονται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας B.4 : Συνταγές δισκίων δύο στιβάδων με Δικλοφαινάκη.

ΣΥΝΤΑΓΗ : 2MXD

Στιβάδα / **Εκδοχο(mg)**	**Άνω στιβάδα** **Top Layer**	**Κάτω στιβάδα** **Bottom Layer**
Metolose SR	49,5	-
Xanthan Gum	-	49,5
Diclofenac	49,5	49,5
Mg.Stereate	1	1

Digitized by Birzeit University Library

ΣΥΝΤΑΓΗ : 2MGD

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top Layer	Κάτω στιβάδα Bottom Layer
Metolose SR	49,5	-
Gantrez AN-169	-	49,5
Diclofenac	49,5	49,5
Mg.Stereate	1	1

ΣΥΝΤΑΓΗ : 2PXD

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top Layer	Κάτω στιβάδα Bottom Layer
Polyox	49,5	-
Xanthan Gum	-	49,5
Diclofenac	49,5	49,5
Mg.Stereate	1	1

ΣΥΝΤΑΓΗ : 2PGD

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top Layer	Κάτω στιβάδα Bottom Layer
Polyox	49,5	-
Gantrez AN-169	-	49,5
Diclofenac	49,5	49,5
Mg.Stereate	1	1

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Β.5 : Συνταγές δισκίων δύο στιβάδων με Φουροσεμίδη

ΣΥΝΤΑΓΗ : 2MXF

Στιβάδα / Έκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top Layer	Κάτω στιβάδα Bottom Layer
Metolose SR	49,5	-
Xanthan Gum	-	49,5
Furosemide	49,5	49,5
Mg.Stereate	1	1

ΣΥΝΤΑΓΗ : 2MGF

Στιβάδα / Έκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top Layer	Κάτω στιβάδα Bottom Layer
Metolose SR	49,5	-
Gantrez AN-169	-	49,5
Furosemide	49,5	49,5
Mg.Stereate	1	1

ΣΥΝΤΑΓΗ : 2PXF

Στιβάδα / Έκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top Layer	Κάτω στιβάδα Bottom Layer
Polyox	49,5	-
Xanthan Gum	-	49,5
Furosemide	49,5	49,5
Mg.Stereate	1	1

Digitized by Birzeit University Library

ΣΥΝΤΑΓΗ : 2PGF

Στιβάδα / Εκδοχο(mg)	Άνω στιβάδα Top Layer	Κάτω στιβάδα Bottom Layer
Polyox	49,5	-
Gantrez AN-169	-	49,5
Furosemide	49,5	49,5
Mg.Stereate	1	1

18.2. Παρασκευή δισκίων δύο στιβάδων

Ζυγίστηκαν ακριβείς ποσότητες από τα συστατικά που αντιστοιχούν για κάθε στιβάδα σε ζυγό ακριβείας. Ακολούθησε η ανάμιξη των συστατικών σε αναμικτήρα επί 15 λεπτά. Τα δισκία παρασκευάστηκαν με την μέθοδο της απ'ευθείας συμπίεσης σε μία πρέσα ως εξής :

Ζυγίστηκαν 100 mg από το μίγμα που αντιστοιχεί στην κάτω στιβάδα, τοποθετήθηκαν στην μήτρα και συμπιέστηκαν με φορτίο 300lb. Στην συνέχεια ζυγίστηκαν 100 mg από το μίγμα που αντιστοιχεί στην πάνω στιβάδα, τοποθετήθηκαν στην μήτρα (πάνω από το υλικό της κάτω στιβάδας) και συμπιέστηκε όλο το περιεχόμενο της μήτρας μέχρι να επιτευχθεί η επιθυμητή σκληρότητα. Τα δισκία που παρασκευάστηκαν είχαν σκληρότητα 8-10kp. Η διάμετρος τους ήταν 10 mm και το συνολικό βάρος κάθε δισκίων ήταν 200 mg.

Digitized by Birzeit University Library

19. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΥΝΤΑΓΩΝ ΚΑΙ ΔΙΣΚΙΩΝ ΤΥΠΟΥ ΜΗΤΡΑΣ ΑΠΟ ΜΙΓΜΑ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ

19.1. Συνταγές δισκίων από μίγμα πολυμερών

Για τις μελέτες της αποδέσμευσης από αυτή την κατηγορία των δισκίων παρασκευάστηκαν τέσσερις συνταγές για κάθε φάρμακο. Η περιεκτικότητα των δισκίων σε πολυμερές και φάρμακο ήταν σταθερή, αλλά μεταβαλλόταν το είδος του πολυμερούς.

Οι συνταγές περιγράφονται με το εξής σύστημα : κάθε συνταγή περιγράφεται με τέσσερα γράμματα. Το πρώτο γράμμα είναι το M (Mixture) και δείχνει ότι τα δισκία αυτά αποτελούνται από μίγμα, ενώ τα άλλα γράμματα δείχνουν τα έκδοχα και τις δραστικές ουσίες, όπου :

M : Metolose

P : Polyox

X : Xanthan Gum

G : Gantrez

D : Diclofenac

F : Furosemide

Οι συνταγές που παρασκευάστηκαν αναφέρονται στους παρακάτω πίνακες.

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Β.6 : Συνταγές δισκίων από μίγμα πολυμερών με Δικλοφαινάκη

ΣΥΝΤΑΓΗ : MMXD

Συστατικά	**Βάρος (mg)**
Metolose SR	49,5
Xanthan Gum	49,5
Diclofenac	99
Mg.Stereate	2

ΣΥΝΤΑΓΗ : MMGD

Συστατικά	**Βάρος (mg)**
Metolose SR	49,5
Gantrez AN-169	49,5
Diclofenac	99
Mg.Stereate	2

ΣΥΝΤΑΓΗ : MPXD

Συστατικά	**Βάρος (mg)**
Polyox	49,5
Xanthan Gum	49,5
Diclofenac	99
Mg.Stereate	2

Digitized by Birzeit University Library

ΣΥΝΤΑΓΗ : MPGD

Συστατικά	**Βάρος (mg)**
Polyox	49,5
Gantrez AN-169	49,5
Diclofenac	99
Mg.Stereate	2

Πίνακας Β.7: Συνταγές δισκίων από μίγμα πολυμερών με Φουροσεμίδη

ΣΥΝΤΑΓΗ : MMXF

Συστατικά	**Βάρος (mg)**
Metolose SR	49,5
Xanthan Gum	49,5
Furosemide	99
Mg.Stereate	2

ΣΥΝΤΑΓΗ : MMGF

Συστατικά	**Βάρος (mg)**
Metolose SR	49,5
Gantrez AN-169	49,5
Furosemide	99
Mg.Stereate	2

Digitized by Birzeit University Library

ΣΥΝΤΑΓΗ : MPXF

Συστατικά	Βάρος (mg)
Polyox	49,5
Xanthan Gum	49,5
Furosemide	99
Mg.Stereate	2

ΣΥΝΤΑΓΗ : MPGF

Συστατικά	Βάρος (mg)
Polyox	49,5
Gantrez AN-169	49,5
Furosemide	99
Mg.Stereate	2

19.2. Παρασκευή δισκίων από μίγμα πολυμερών

Ζυγίστηκαν ακριβείς ποσότητες από τα συστατικά που αντιστοιχούν για κάθε συνταγή σε ζυγό ακριβείας. Ακολούθησε η ανάμιξη των συστατικών σε αναμικτήρα επί 15 λεπτά. Τα δισκία παρασκευάστηκαν με την μέθοδο της απ'ευθείας συμπίεσης σε μία πρέσα ως εξής :

Ζυγίστηκαν 200 mg από το μίγμα που αντιστοιχεί σε κάθε συνταγή, τοποθετήθηκαν στην μήτρα και συμπιέστηκαν μέχρι να επιτευχθεί η απαιτούμενη σκληρότητα. Τα δισκία που παρασκευάστηκαν είχαν σκληρότητα 8-10kp. Η διάμετρός τους ήταν 10mm και το συνολικό βάρος κάθε δισκίου ήταν 200mg.

Digitized by Birzeit University Library

20. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Η μελέτη της διόγκωσης και της διάβρωσης αφορά τα παρακάτω δισκία :

- Δισκία τριών στιβάδων με Δικλοφαινάκη που παρασκευάστηκαν από τις συνταγές :

  3MXD, 3MGD, 3PXD, 3PGD

- Δισκία τριών στιβάδων με Φουροσεμίδη που παρασκευάστηκαν από τις συνταγές :

  3MXF, 3MGF, 3PXF, 3PGF

- Δισκία δύο στιβάδων με Δικλοφαινάκη που παρασκευάστηκαν από τις συνταγές :

  2MXD, 2MGD, 2PXD, 2PGD

- Δισκία δύο στιβάδων με Φουροσεμίδη που παρασκευάστηκαν από τις συνταγές :

  2MXF, 2MGF, 2PXF, 2PGF

- Δισκία από μίγμα πολυμερών με Δικλοφαινάκη που παρασκευάστηκαν από τις συνταγές :

  MMXD, MMGD, MPXD, MPGD

- Δισκία από μίγμα πολυμερών με Φουροσεμίδη που παρασκευάστηκαν από τις συνταγές :

  MMXF, MMGF, MPXF, MPGF

Τα δισκία παρασκευάστηκαν με μέθοδο ανάλογη με την προαναφερθείσα. Τα δισκία ήταν επίπεδα, διαμέτρου 10 mm, βάρους ≈ 200 mg και η σκληρότητά τους ήταν 8-10 kp. Η μελέτη της διόγκωσης και διάβρωσης των δισκίων πραγματοποιήθηκε σε συσκευή διάλυσης(D.D.S.2100B), με την μέθοδο του περιστρεφόμενου πτερυγίου, ρυθμισμένη στις 100 στροφές ανά λεπτό (100 rpm).

Digitized by Birzeit University Library

Παρασκευάστηκαν τρία δισκία, ζυγίστηκε το βάρος τους πριν την εισαγωγή τους στο ρυθμιστικό διάλυμα. Μετά από μία ώρα τα δισκία εξήχθηκαν από το μέσο διάλυσης, με ιδιαίτερη προσοχή, τοποθετήθηκαν σε απορροφητικό χαρτί, ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια του υγρού και μεταφέρθηκαν σε ζυγό ακριβείας, όπου μετρήθηκε το βάρος τους. Τέλος, μεταφέρθηκαν σε κλίβανο σταθερής θερμοκρασίας (60° C) για 24 ώρες. Ακολούθως, αφέθησαν σε ξηραντήρα ώστε να αποκτήσουν την θερμοκρασία περιβάλλοντος, και στην συνέχεια ζυγίστηκαν μέχρι επίτευξης σταθερού βάρους.

Η μέτρηση του βάρους των δισκίων μετά την εξαγωγή τους από το μέσο διάλυσης και από τον κλίβανο έγινε σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα. Για κάθε χρονική στιγμή παρασκευάστηκαν τρία δισκία (από την ίδια συνταγή). Στην συνέχεια ακολούθησαν οι ίδιες προαναφερθείσες διαδικασίες.

21. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΣΤΑΣΕΩΝ ΤΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ, ΤΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΤΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ ΓΕΛΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΕΤΩΠΩΝ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ, ΔΙΑΒΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟ IMAGE ANALYSIS SYSTEM (IAS)

Για την μέτρηση της διόγκωσης και των γεωμετρικών χαρακτηριστικών των δισκίων (δηλαδή η μεταβολή της διαμέτρου και του ύψους των δισκίων) χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της οπτικής ανάλυσης (Image Analysis System, I.A.S).

Η λήψη και η επεξεργασία των εικόνων, έγινε με το σύστημα Image Analysis Leica Q500IW, εξοπλισμένο με μία έγχρωμη κάμερα JVC TK-C 1381, σε συνδυασμό με ένα φακό Century Precision Optics C15838 (+7) για καλύτερη μεγέθυνση της εικόνας.

Οι μετρήσεις αυτές αφορούν τις παρακάτω συνταγές :

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Β.8: Συνταγές δισκίων από αμιγές πολυμερές και δισκίων με Δικλοφαινάκη.

Βάρος (mg)						
Συνταγή / Υλικό	Metolose	Polyox	X.Gum.	Gantrez	M.D.	P.D.
Metolose SR	200	-	-	-	100	100
Polyox	-	200	-	-	-	-
X.Gum	-	-	200	-	-	-
Gantrez	-	-	-	200	-	-
Diclofenac	-	-	-	-	100	100
Σύνολο (mg)	200	200	200	200	200	200

M.D :Metolose + Diclofenac, P.D: Polyox + Diclofenac.

Για τις μετρήσεις αυτές παρασκευάστηκαν δισκία με τη μέθοδο της απευθείας συμπίεσης. Τα δισκία ήταν επίπεδα, διαμέτρου 10 mm, βάρους 200 mg και η σκληρότητά τούς ήταν 8-10kp. Στα δισκία από τις συνταγές Metolose, Polyox και M.D. μετρήθηκαν οι διαστάσεις τους, το πάχος της στιβάδας γέλης καθώς και τα μέτωπα διόγκωσης, διάβρωσης και το μέτωπο διάχυσης για τα δισκία της συνταγής M.D. Στα δισκία από τις συνταγές P.D., X.gum και Gantrez μετρήθηκαν μόνο οι διαστάσεις τους καθώς ήταν αδύνατος ο προσδιορισμός των ορίων της στιβάδας γέλης.

Τα δισκία τοποθετήθηκαν στα γυάλινα ποτήρια της συσκευής διάλυσης τα οποία περιείχαν ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών pH 7,4. Οι συνθήκες που επικρατούσαν κατά την εξαγωγή των πειραμάτων αυτών ήταν ίδιες με αυτές των πειραμάτων αποδέσμευσης. Για την μέτρηση της διαμέτρου και του πάχους της

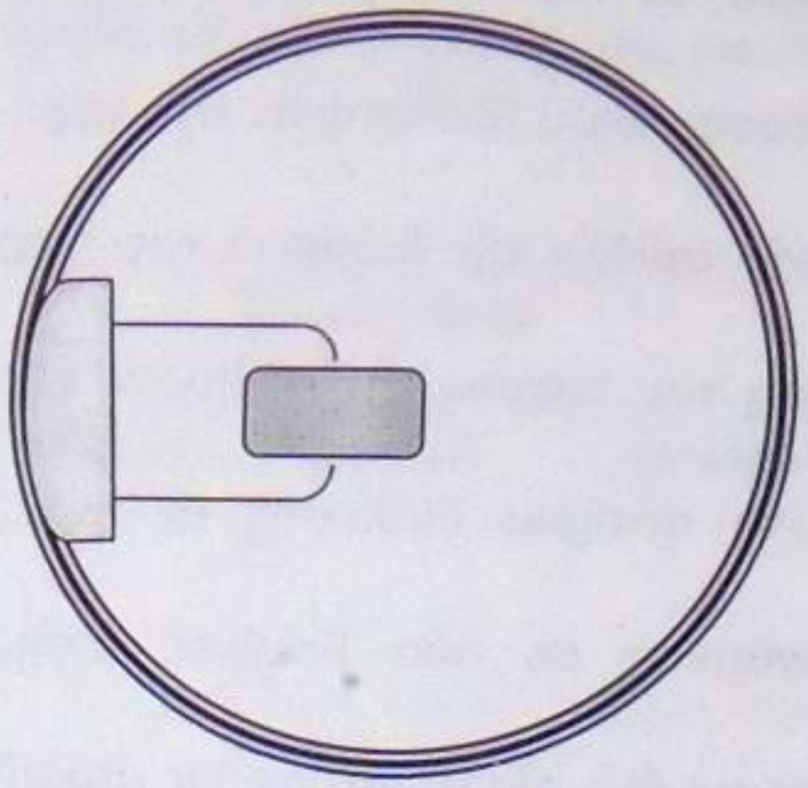
Digitized by Birzeit University Library

στιβάδας γέλης κατά ακτίνα τα δισκία (τρία για κάθε συνταγή) τοποθετήθηκαν ελεύθερα στα ποτήρια διάλυσης όπου βυθίστηκαν στο υγρό διάλυσης και παρέμειναν στην πυθμένα του ποτηριού, καθόλη την διάρκεια του πειράματος. Για την μέτρηση του πάχους του δισκίου και του πάχους της στιβάδας γέλης κατά άξονα τα δισκία τοποθετήθηκαν κάθετα στα ποτήρια διάλυσης με τον εξής τρόπο : το δισκίο τοποθετήθηκε κάθετα ανάμεσα σε δύο βελόνες σχήματος Γ οι οποίες ήταν συνδεδεμένες μεταξύ τους με ένα ελατήριο για να ασκούν μικρή πίεση στο δισκίο **Σχήμα (Β.6)**. Οι βελόνες με τα δισκία προσαρμόστηκαν στο τοίχωμα του ποτηριού σε ύψος 2,5 cm από την πυθμένα, όπου χρησιμοποιήθηκε ένα αδρανές ελαστικό υλικό για αυτό το σκοπό. Στην συνέχεια προστέθηκε το μέσο διάλυσης μετά από προθέρμανσης του στους 37 °C. Η όλη διαδικασία έγινε στην συσκευή διάλυσης.

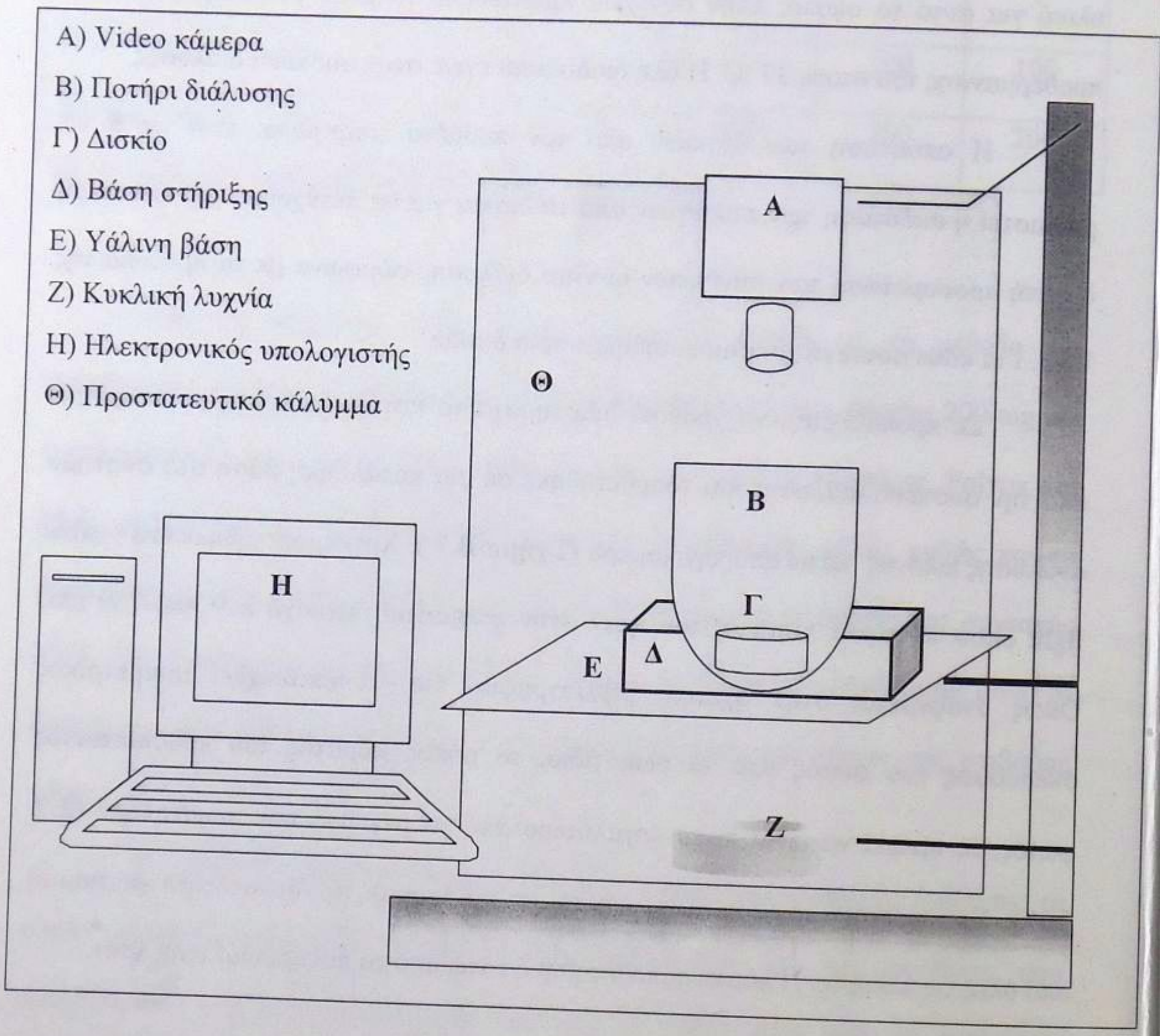
Η απόσταση των δισκίων από τον πυθμένα μετρήθηκε έτσι ώστε να ρυθμιστεί η απόσταση των πτερυγίων από τα δισκία για να πετύχουμε την καλύτερη δυνατή προσομοίωση των συνθηκών in-vitro διάλυσης σύμφωνα με τα πρότυπα της USP. Για κάθε συνταγή χρησιμοποιήθηκαν τρία δισκία.

Σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα το ποτήρι διάλυσης μεταφέρθηκε από την συσκευή διάλυσης και τοποθετήθηκε σε μία κατάλληλη βάση στο σύστημα ανάλυσης εικόνας κάτω από την κάμερα (**Σχήμα Β.7**). Χρησιμοποιήθηκε ένα visible light όπου το μήκος κύματός του ήταν στην φασματική περιοχή λ = 400-750 nm. Όπως αναφέρεται στην σχετική βιβλιογραφία, για να επιτευχθεί συμμετρικός σκεδασμός του φωτός από τα σωματίδια, το μήκος κύματος του προσπίπτοντος φωτός, λ, πρέπει να είναι πολύ μεγαλύτερο από το μέγεθος των σωματιδίων ($d \leq 0{,}1\lambda$). Χρησιμοποιήθηκε κυκλική λάμπα για να έχουμε την δυνατότητα φωτισμού από όλες τις πλευρές. Η λάμπα τοποθετήθηκε κάτω από το ποτήρι διάλυσης έτσι

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα (Β.6) : Κάτοψη της τοποθέτησης του δισκίου στο ποτήρι διάλυσης κάτω από την Video κάμερα της συσκευής του I.A.S.



Σχήμα (Β.7) : Σχηματική απεικόνιση της συσκευής του I.A.S.

Digitized by Birzeit University Library

ώστε το φως να διαπερνά μόνο την στιβάδα γέλης αλλά όχι το υλικό πού δεν έχει διογκωθεί.

Η απόσταση του ποτηριού από την λάμπα ήταν σταθερή για όλα τα πειράματα. Το άνοιγμα του φακού καθώς και η μεγέθυνση παρέμειναν σταθερά σε όλα τα πειράματα. Στην συνέχεια και μετά από τις ρυθμίσεις της κάμερας και του προγράμματος για την επίτευξη καθαρής εικόνας έγινε η λήψη της εικόνας και η καταγραφή της στον υπολογιστή για να ακολουθήσουν στην συνέχεια οι μετρήσεις.

Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι τα πειράματα είναι in situ, δηλαδή η λήψη της εικόνας των δισκίων γίνεται χωρίς αυτά να μετακινηθούν και να επανατοποθετηθούν στο μέσο διάλυσης, με αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση του πειραματικού λάθους. Τα πειράματα γίνονται ακριβώς στις ίδιες συνθήκες με τα πειράματα διάλυσης.

21.1. Προσδιορισμός της στιβάδας γέλης και τα μέτωπα (διόγκωσης, διάβρωσης και διάχυσης)

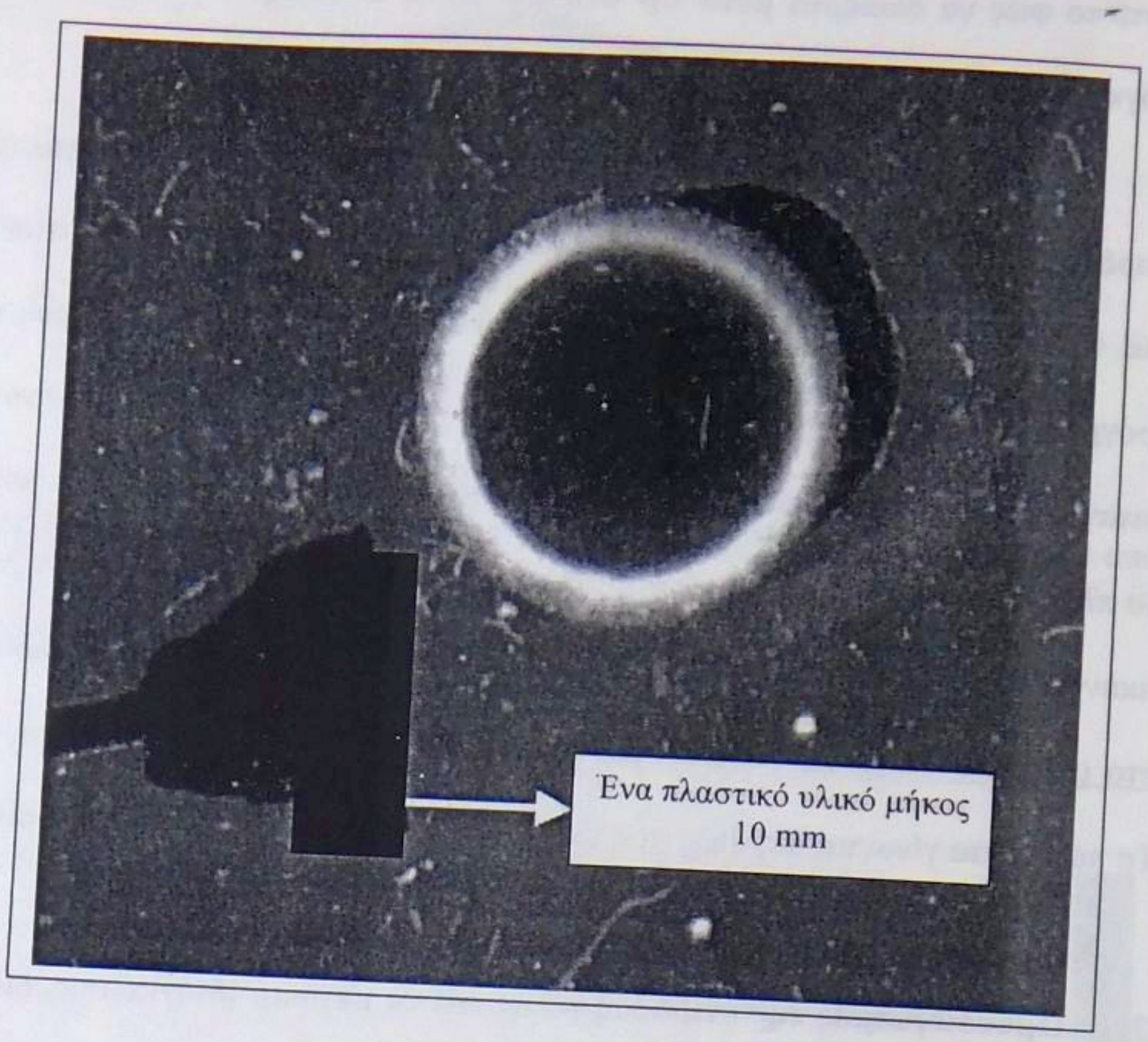
Η επεξεργασία των φωτογραφιών που ελήφθησαν έγινε με το πρόγραμμα (Leica Q 500IW).

Το **Σχήμα (Β.8.Α)** δείχνει μία τυπική εικόνα για ένα διογκούμενο δισκίο κατά ακτίνα. Η στιβάδα γέλης εμφανίζεται σαν ένας φωτεινός δακτύλιος λόγω σκεδασμού του φωτός από το διογκούμενο πολυμερές. Ενώ ο πυρήνας ο οποίος βρίσκεται σε υαλώδη κατάσταση δεν επιτρέπει τον σκεδασμό του προσπίπτοντος φωτός και έτσι εμφανίζεται μαύρο. Το μέσο διάλυσης επίσης εμφανίζεται μαύρο λόγω έλλειψης σκεδασμού του φωτός. Έτσι τα όρια της στιβάδας γέλης καθορίζονται με ακρίβεια.

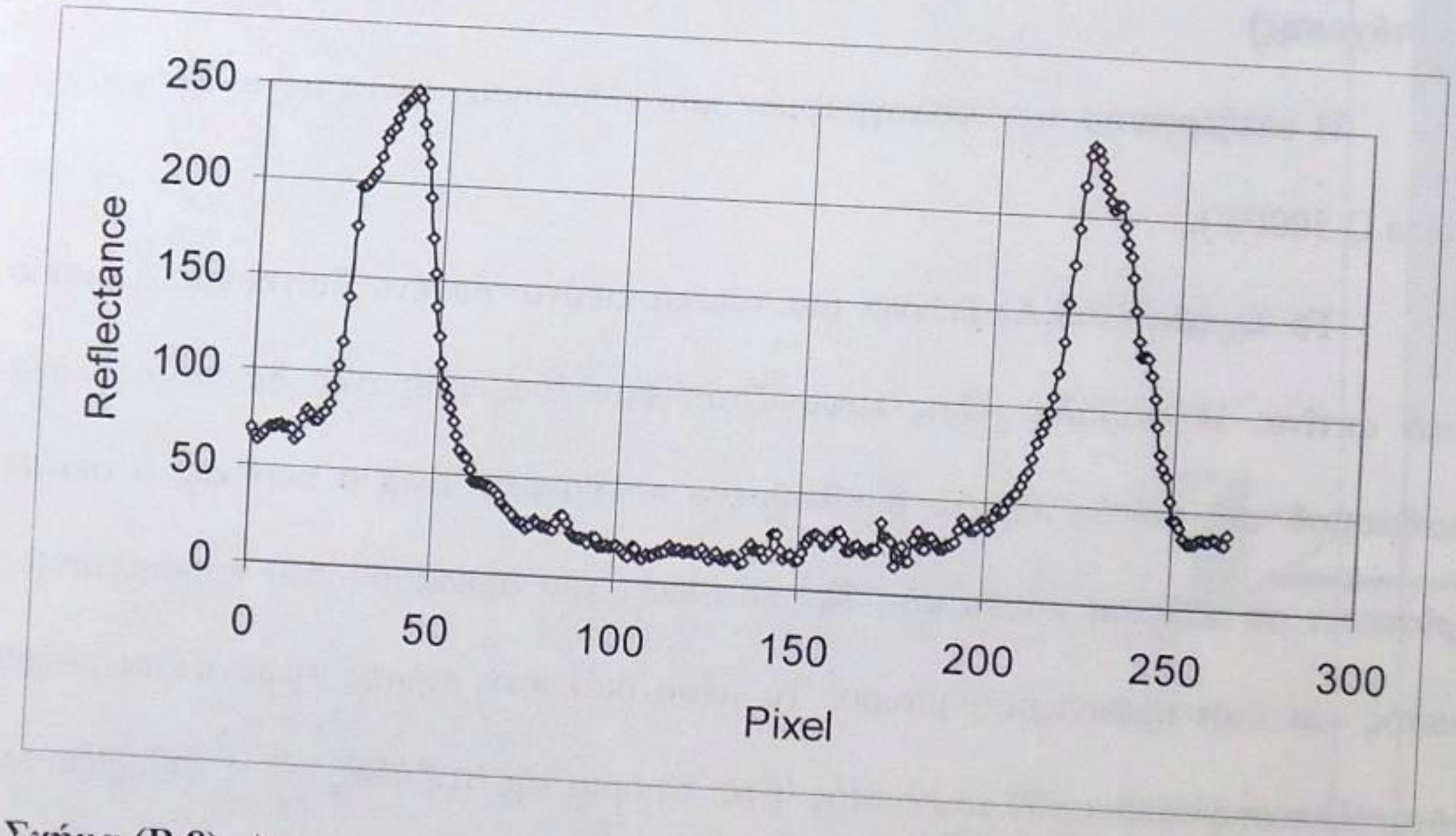
Το **Σχήμα (Β.8.Β)** δείχνει το οριζόντιο προφίλ του (gray level) όπου γίνεται η μέτρηση οριζόντια κατά μήκος του δισκίου διαπερνώντας από το κέντρο του. Οι

Digitized by Birzeit University Library

A



B



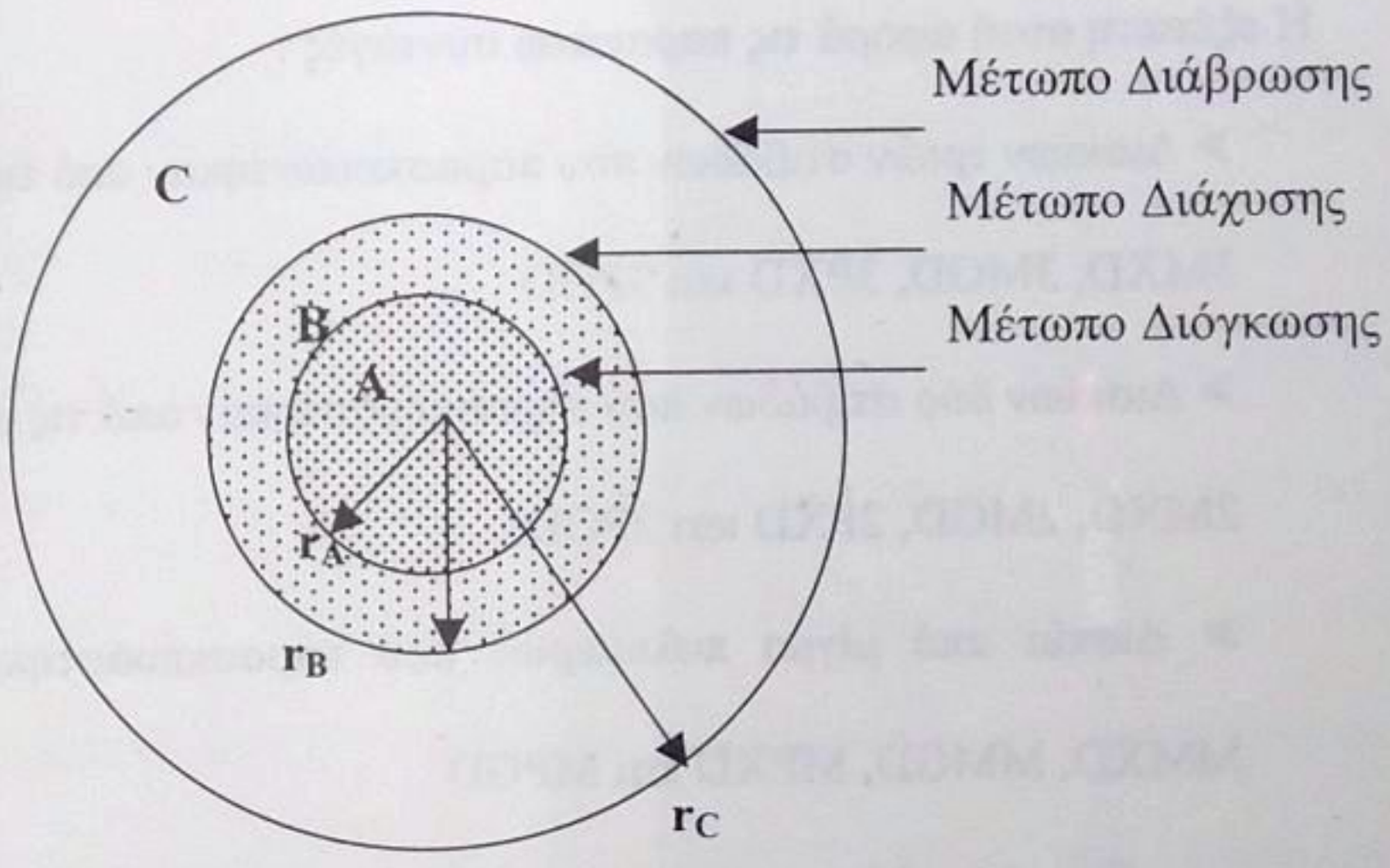
Σχήμα (B.8) Α- φωτογραφία διογκούμενου δισκίου από Metolose μετά από 5 ώρες.

Β- Το προφίλ του gray level της παραπάνω φωτογραφίας όπου διαμορφώθηκε με την μέτρηση του gray level κατά οριζόντια κατεύθυνση περνώντας από το κέντρο του δισκίου.

Digitized by Birzeit University Library

δύο κορυφές εμφανίζονται λόγω ύπαρξης της στιβάδας γέλης από τις δύο πλευρές του δισκίου.

Σε αυτή την εργασία τα όρια της στιβάδας γέλης καθώς και των μετώπων προσδιορίστηκαν όπως φαίνεται στο **Σχήμα (Β.9)**. Για τα δισκία από την συνταγή Metolose μετρήθηκαν το πάχος της στιβάδας γέλης (κατά ακτίνα και κατά άξονα), το πάχος της στιβάδας διάχυσης, το πάχος της στιβάδας διάλυσης καθώς και η μετακίνηση των τριών μετώπων. Τέλος, για τα δισκία από την συνταγή Polyox μετρήθηκαν το πάχος της στιβάδας γέλης (κατά ακτίνα και κατά άξονα) και η μετακίνηση των μετώπων διάβρωσης και διόγκωσης.



Σχήμα (Β.9) : Σχηματική απεικόνιση των τριών μετοπών σε ένα δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Όπου:

(A) Αδιάλυτο φάρμακο πού βρίσκεται εντός της υαλώδους μάζας του πολυμερούς.

(B) Αδιάλυτο φάρμακο πού βρίσκεται στην στιβάδα γέλης.

(C) Διαλυμένο φάρμακο πού βρίσκεται στην στιβάδα γέλης.

$r_C - r_A$ είναι το πάχος της στιβάδας γέλης

$r_B - r_A$ είναι το πάχος της στιβάδας διάχυσης

$r_C - r_B$ είναι το πάχος της στιβάδας διάλυσης

r_C είναι η θέση του μετώπου διάβρωσης, r_B είναι η θέση του μετώπου διάχυσης και r_A είναι η θέση του μετώπου διόγκωσης.

Digitized by Birzeit University Library

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι σε κάθε φωτογραφία των δισκίων πού ελήφθησαν υπάρχει ένα αντικείμενο γνωστών διαστάσεων πού βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με το δισκίο, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την βαθμονόμηση του συστήματος. Επίσης για την μέτρηση του gray level έγινε βαθμονόμηση του συστήματος με ένα ειδικό film, όπου προσδιορίστηκε το χρώμα άσπρο να πάρει την τιμή (250) ενώ το μαύρο την τιμή (5).

21.2. Εξέταση της φυσικής εμφάνισης των δισκίων κατά την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας

Η εξέταση αυτή αφορά τις παρακάτω συνταγές :

- Δισκίων τριών στιβάδων που παρασκευάστηκαν από τις συνταγές :

  3MXD, 3MGD, 3PXD και 3PGD

- Δισκίων δύο στιβάδων πού παρασκευάστηκαν από τις συνταγές :

  2MXD, 2MGD, 2PXD και 2PGD

- Δισκία από μίγμα πολυμερών πού παρασκευάστηκαν από τις συνταγές : MMXD, MMGD, MPXD και MPGD

Για τους ελέγχους αυτούς παρασκευάστηκαν δισκία, με μέθοδο ανάλογη με την προαναφερθείσα. Τα δισκία ήταν επίπεδα, διαμέτρου 9 mm και βάρους ≈ 200mg.

Για την λήψη φωτογραφιών της επιφάνειας τους, τα δισκία τοποθετήθηκαν στον πυθμένα του ποτηριού. Για την λήψη φωτογραφιών των πλευρών και επιφανειών των δισκίων ακολουθήθηκαν οι ίδιες διαδικασίες πού ήδη αναφέρθηκαν (παραγ. Β.9).

Στα δισκία δύο στιβάδων για να είναι δυνατή η λήψη φωτογραφιών κάθε στιβάδας, χρησιμοποιήθηκε αδρανές ελαστικό υλικό, πού προσαρμόστηκε σε μικρή

Digitized by Birzeit University Library

28.2. Μελέτη της αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών από δισκία δύο στιβάδων 196
28.3. Μελέτη της αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών από δισκία με μίγμα πολυμερών 204
28.4. Σχολιασμός εμφάνισης διφασικής αποδέσμευσης 212
29. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ 221
29.1. Στατιστικά κριτήρια επιλογής μοντέλου 221
29.2. Αποτελέσματα της στατιστικής επεξεργασίας αποτελεσμάτων αποδέσμευσης 225
29.3. Σχολιασμός και αξιολόγηση των μοντέλων 242
29.4. Διερεύνηση του μηχανισμού και της κινητικής αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών 246
29.5. Σχολιασμός της κινητικής διφασικής αποδέσμευσης 255
29.6. Συγκεντρωτικά δεδομένα συμπεριφοράς στην ελεγχόμενη αποδέσμευση 261

Δ.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 263

Ε. ΠΕΡΙΛΥΨΗ 267

E. SUMMARY 270

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ 273

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 288

Digitized by Birzeit University Library

επιφάνεια του δισκίου, για να συγκρατήσει το δισκίο στον πυθμένα του ποτηριού. Χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά δισκία για κάθε συνταγή έτσι ώστε η κάμερα να βλέπει και τις δύο στιβάδες. Τα πειράματα έγιναν σε συνθήκες ίδιες με αυτές των πειραμάτων αποδέσμευσης.

22. ΜΕΤΡΗΣΗ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ

Για τις μετρήσεις της κατανομής μεγέθους των σωματιδίων χρησιμοποιήθηκε ένας αναλυτής μεγέθους σωματιδίων με την τεχνική της περίθλασης μίας ακτίνας λεϊζερ Master Saizer, πού είναι συνδεδεμένο με ένα υπολογιστή.

Digitized by Birzeit University Library

Digitized by Birzeit University Library

Γ. ΑΠΌΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

23. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΥΛΙΚΩΝ

23.1. Δραστικές ουσίες

23.1.1. Υδατοδιαλυτότητα των δραστικών ουσιών

Οι δραστικές ουσίες που επιλέχθηκαν για να χρησιμοποιηθούν στην παρούσα μελέτη ήταν η Φουροσεμίδη και η Δικλοφαινάκη Νατριούχος. Οι δύο δραστικές ουσίες είναι κατάλληλες για χορήγηση υπό τη μορφή σκευασμάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Έχουν αρκετά μικρή βιολογική περίοδο ημιζωής (εντός των ορίων των 2-6 ωρών) και απορροφούνται γρήγορα από τον γαστρεντερικό σύστημα (GI) (168).

Η επιλογή των συγκεκριμένων δραστικών ουσιών στην παρούσα μελέτη έγινε κυρίως με βάση τις διαφορετικές τιμές διαλυτότητας. Η διαλυτότητα της δραστικής ουσίας, όπως αναπτύχθηκε στο θεωρητικό μέρος, παίζει γενικά σημαντικό ρόλο στην αποδέσμευση της ουσίας από υδρόφιλες μήτρες. Εξαιτίας της διαπιστωμένης επίδρασης της παραμέτρου αυτής, τόσο στο μηχανισμό και την ταχύτητα της αποδέσμευσης, όσο και στον τρόπο ανταπόκρισης του συστήματος σε μεταβολές ποικίλων παραμέτρων, κρίθηκε σκόπιμο η μελέτη των διαφόρων παραγόντων που εξετάστηκαν να συμπεριλαμβάνει δύο ουσίες διαφορετικής υδατοδιαλυτότητας.

Οι τιμές διαλυτότητας των δύο δραστικών ουσιών, προσδιορίστηκαν σε διαλυτικό μέσο παρόμοιας σύστασης και θερμοκρασίας με αυτό των πειραμάτων αποδέσμευσης (37° C, pH 7,4) και δίνονται στον **Πίνακα (Γ.1)**.

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Γ.1 : Τιμές διαλυτότητας των δραστικών ουσιών

Διαλυτότητα (Cs) / Δραστική ουσία	mg/ml	± SD
Δικλοφαινάκη	18,79	± 0,04476
Φουροσεμίδη	8,96	± 0,02495

Είναι εμφανής από τον **πίνακα (Γ.1)** η διαφορά στις τιμές διαλυτότητας των δύο δραστικών ουσιών. Η διαλυτότητα της Δικλοφαινάκης είναι διπλάσια από αυτή της Φουροσεμίδης.

23.2. Μελέτη των χαρακτηριστικών των εκδόχων που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη

Στην μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ως έκδοχα, το Metolose 100.000sR, Polyox 7.10^6, Xanthan Gum και Gantrez AN 169. Η ποιότητα των δισκίων, που παρασκευάζονται με την απ'ευθείας συμπίεση, μεταξύ των άλλων εξαρτάται και από τις ρεολογικές ιδιότητες του υλικού, το οποίο πρόκειται να δισκιοποιηθεί. Οι ρεολογικές ιδιότητες του υλικού επηρεάζονται από το μέγεθος των σωματιδίων. Σωματίδια πολύ μικρού μεγέθους δεν εμφανίζουν καλή ροή εξαιτίας των ισχυρών δυνάμεων οι οποίες εμφανίζονται μεταξύ τους σε αντίθεση με την καλή ροή που εμφανίζουν σωματίδια μεγαλύτερου μεγέθους. Για τους παραπάνω λόγους κρίθηκε σκόπιμο στα πλαίσια της παρούσας εργασίας να γίνει μια διερεύνηση της ικανότητας ροής των εκδόχων καθώς και μέτρηση του μεγέθους των σωματιδίων τους(169).

Digitized by Birzeit University Library

23.2.1. Ικανότητα ροής

Με βάση τη φαινόμενη πυκνότητα και την πυκνότητα στοιβάσεως ενός υλικού μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα ως προς την ικανότητα ροής του υλικού, υπολογίζοντας το δείκτη συμπιεστότητας του Garr και το δείκτη του Haussner (170, 171). Οι τιμές των δεικτών Haussner και Garr και η σχέση τους με την ικανότητα ροής αναφέρονται στους **Πίνακες (Γ.2 και Γ.3)**.

Πίνακας Γ.2 : Δείκτης Haussner και ικανότητα ροής

Δείκτης Haussner	Ικανότητα ροής
<1,25	Καλή ροή
1,25> <1,5	Περιορισμένη ροή

Πίνακας Γ.3 : Δείκτης Garr και ικανότητα ροής εντός υλικού

Δείκτης Garr %	Ικανότητα ροής
5-15	Εξαιρετική
12-16	Καλή
18-21	Σχετικά καλή
23-35	Περιορισμένη
33-38	Αρκετά περιορισμένη
>40	Παρά πολύ περιορισμένη

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων για τα έκδοχα που χρησιμοποιήθηκαν, παρουσιάζονται στον **πίνακα (Γ.4)**.

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Γ.4 :Μετρήσεις της φαινόμενης πυκνότητας και της πυκνότητας στοιβάσεως και υπολογισμοί του δείκτη Garr και του δείκτη Haussner για τα έκδοχα Metolose, Polyox, Xanthan Gum και Gantrez

	Φαινόμενη πυκνότητα d_B (g/ml)	**Πυκνότητα στοιβάσεως d_T (g/ml)**	**Δείκτης Garr % d_T-d_B/d_T**	**Δείκτης Haussner d_T/d_B**
Metolose	0,4098	0,4717	13,12	1,1510
Polyox	0,3472	0,3968	12,5	1,1429
X.G.	0,6135	0,7353	16,57	1,2028
Gant.	0,2212	0,2976	25,67	1,3454

Από τα παραπάνω αποτελέσματα συμπεραίνουμε ότι το Polyox, το Metolose και το Xantham Gum έχουν καλή ροή ενώ το Gantrez έχει περιορισμένη ικανότητα ροής σύμφωνα με τους δείκτες Garr και Haussner.

23.2.2. Μέγεθος σωματιδίων των εκδόχων

Η κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων του πολυμερούς μπορεί να επηρεάζει σημαντικά την μορφή της καμπύλης αποδέσμευσης. Ο βασικός λόγος είναι η επίδραση του μεγέθους των σωματιδίων του πολυμερούς στο ρυθμό ενυδάτωσης και την μετατροπή του σε γέλη και φυσικά ισχύει όταν συγκρίνονται διαφορετικά σωματίδια από το ίδιο πολυμερές.

Από τα αποτελέσματα του προσδιορισμού της κατανομής του μεγέθους των σωματιδίων για όλα τα πολυμερή της μελέτης προκύπτει ότι το Metolose 100.000 sR παρουσιάζει την μικρότερη μέση διάμετρο (96,63 μm). Ακολουθεί το Gantrez με μέση διάμετρο 182,29 μm και Xantham Gum με μέση διάμετρο 200,5 μm και τέλος το Polyox 7.10^6 με μέση διάμετρο 314,51 μm.

Digitized by Birzeit University Library

24. ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΔΙΣΚΙΩΝ ΤΥΠΟΥ ΜΗΤΡΑΣ ΑΠΟ ΠΟΛΥΜΕΡΕΣ

Όπως αναφέρθηκε στο θεωρητικό μέρος, η διόγκωση και η διάβρωση του δισκίου καθώς και η στιβάδα γέλης που σχηματίζεται γύρω από αυτό παίζουν σημαντικό ρόλο στην αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από τα δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Έτσι, θεωρήθηκε σκόπιμο αρχικά μελετηθεί η συμπεριφορά των τεσσάρων πολυμερών όταν έλθουν σε επαφή με το μέσο διάλυσης. Για το λόγο αυτό παρασκευάσθηκαν δισκία από τα τέσσερα πολυμερή στα οποία μελετήθηκε και αξιολογήθηκε η συμπεριφορά τους κατά την επαφή τους με το υγρό μέσο δηλαδή η ενυδάτωση τους.

24.1. Μελέτη της διόγκωσης και διάβρωσης δισκίων τύπου μήτρας

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε σε δισκία που περιείχαν μόνο πολυμερές υλικό δηλαδή δισκία από τις συνταγές : Metolose, Polyox, X. Gum και Gantrez **(Πίνακας (Β.8))**. Τα αποτελέσματα της διόγκωσης δίνονται στο **Σχήμα (Γ.1)**, ως τα ποσοστά διόγκωση σε συνάρτηση με το χρόνο με βάση την σχέση (3), ενώ τα αποτελέσματα της διάβρωσης παρουσιάζονται στο **Σχήμα (Γ.2)**, ως το ποσοστό του υπολοίπου του ξηρού βάρους του δισκίου μετά από χρόνο t, σε συνάρτηση με το χρόνο. Κάθε σημείο στα διαγράμματα είναι ο μέσος όρος τριών επαναληπτικών μετρήσεων ενώ εμφανίζονται και οι αντίστοιχες τυπικές αποκλίσεις.

Όπως φαίνεται στο **Σχήμα (Γ.1)**, τα ποσοστά της διόγκωσης των δισκίων από τα τρία διογκούμενα πολυμερή (Metolose, Polyox, και X.Gum) αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου, ενώ στην περίπτωση των δισκίων του Gantrez (μη διογκούμενο πολυμερές) αυξάνονται μέχρι τα 240 λεπτά, οπότε επιτυγχάνεται η μέγιστη τιμή % διόγκωσης, ενώ μετά από αυτό το σημείο εμφανίζεται σαφής τάση

Digitized by Birzeit University Library

μείωσης. Είναι φανερό από το **Σχήμα (Γ.1)** ότι τα δισκία των συνταγών Metolose, Polyox και X.Gum., δεν παρουσιάζουν την ίδια συμπεριφορά από την αρχή της ενυδάτωσης τους. Τα δισκία από X. Gum αμέσως μόλις βρεθούν στο μέσο διάλυσης αρχίζουν να διογκώνονται με πολύ γρήγορο ρυθμό (μέχρι τα 300 λεπτά ≈1500 % αύξηση βάρους) και στην συνέχεια διογκώνονται αλλά με πιο αργό ρυθμό επιτυγχάνοντας ≈1700 % αύξηση βάρους στις 8 ώρες. Η διόγκωση των δισκίων από την συνταγή Polyox περιλαμβάνει δύο φάσεις : στην πρώτη τα δισκία διογκώνονται με γρήγορο ρυθμό (μέχρι τα 270 λεπτά ≈870 % αύξηση βάρους) ενώ στην δεύτερη παρουσιάζουν αύξηση της % διόγκωσης αλλά με πιο αργό ρυθμό, (≈ 935 % αύξηση βάρους στις 8 ώρες). Τα δισκία από Metolose 100,000 SR παρουσιάζουν αύξηση της % διόγκωσης καθ' όλη την διάρκεια του πειράματος με σταθερό ρυθμό φτάνοντας ≈ 540% αύξηση βάρους στις 8 ώρες. Η σειρά διόγκωσης που ακολουθούν τα δισκία των πολυμερών κατά την ενυδάτωσή τους είναι : X.Gum > Polyox >Metolose ≈ Gantrez.

Η διαφορά μεταξύ της % διόγκωσης των δισκίων από τις συνταγές X.Gum, Polyox και Metolose είναι στατιστικά σημαντική (One-way ANOVA, Tukies test). Αντίθετα τα δισκία από τις συνταγές Metolose και Gantrez παρουσιάζουν περίπου παρόμοιες τιμές % διόγκωσης μέχρι τα 240 λεπτά.

Στο **Σχήμα (Γ.2)** απεικονίζεται το % τελικό βάρος των δισκίων ανά μία ώρα σε συνάρτηση με το χρόνο. Όπως διακρίνεται στο **Σχήμα (Γ.2)**, τα δισκία X.Gum διαφοροποιούνται από την αρχή από τα άλλα δισκία. Συγκεκριμένα, τα δισκία από X.Gum διαβρώνονται κατά 20% στα πρώτα 240 λεπτά, στην συνέχεια η διάβρωσή τους αυξάνεται απότομα, με αποτέλεσμα στις 8 ώρες να έχει διαβρωθεί το 80% του αρχικού βάρους του δισκίου. Τα δισκία από Polyox και Metolose δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές διάβρωσης (t-test) μέχρι τα 180 λεπτά (≈6%

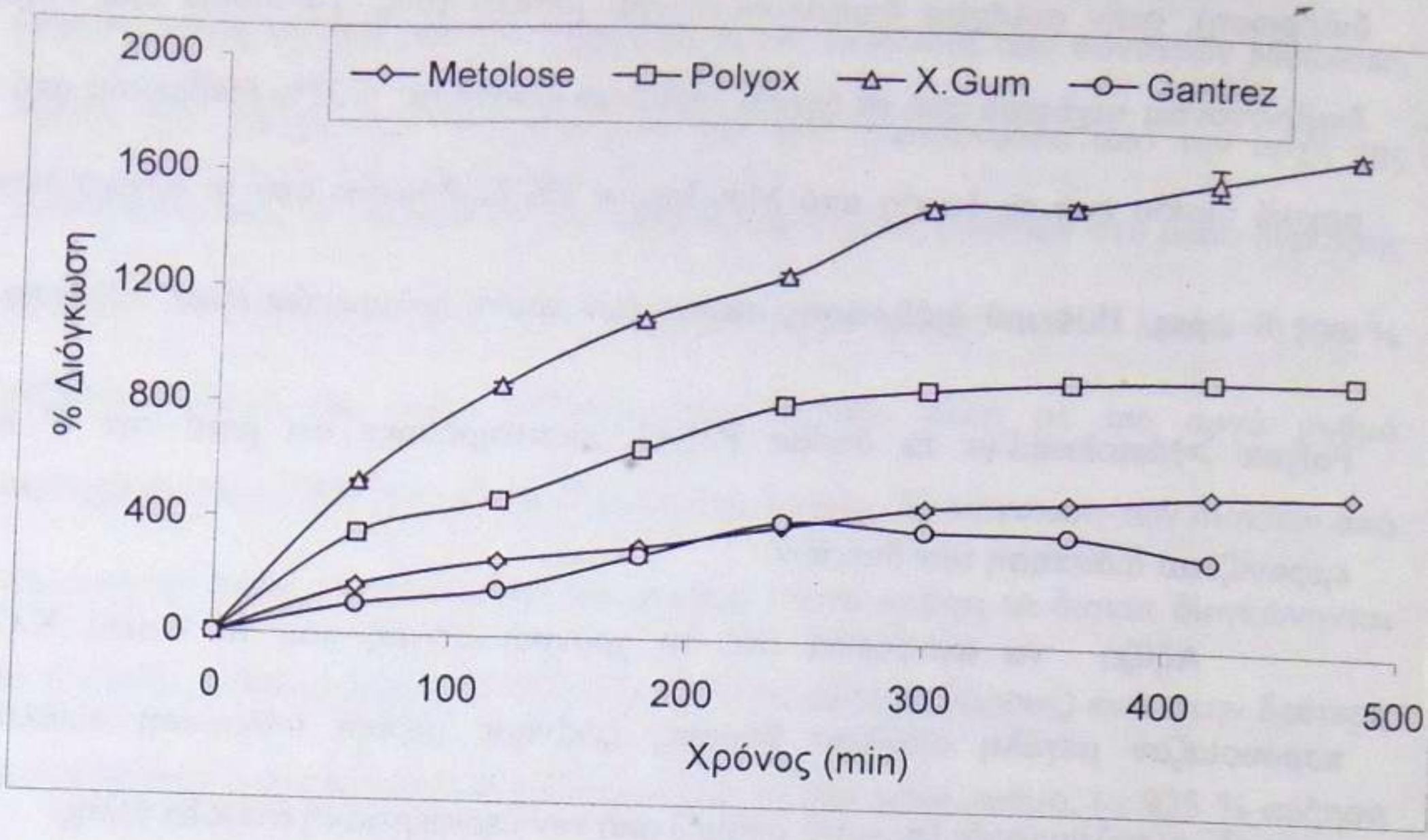
Digitized by Birzeit University Library

διάβρωση), στην συνέχεια διαφοροποιούνται μεταξύ τους. Τα δισκία από Polyox διαβρώνονται ταχύτερα από τα δισκία Metolose φτάνοντας ≈ 31% διάβρωσης από το αρχικό δισκίο ενώ τα δισκία από Metolose ≈ 7% διάβρωσης από το αρχικό δισκίο στις 8 ώρες. Η σειρά διάβρωσης αυτών των τριών πολυμερών είναι : X.Gum > Polyox >Metolose.Για τα δισκία Polyox παρατηρήθηκε ότι μετά την $8^{η}$ ώρα εμφανίζεται διάσπαση των δισκίων.

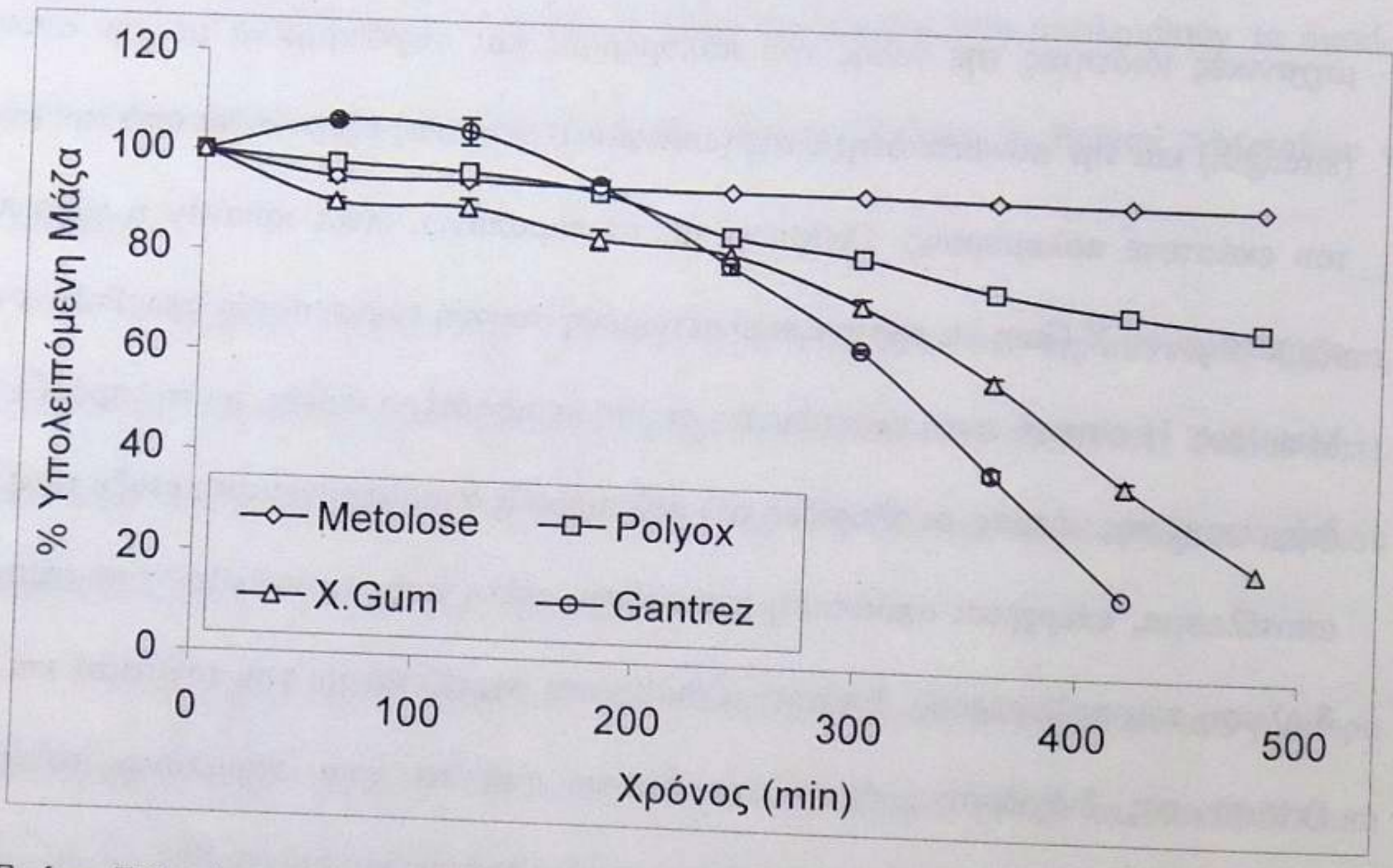
Αξίζει να αναφερθεί ότι, τη χρονική στιγμή που τα δισκία X.Gum παρουσίαζαν μεγάλη απώλεια βάρους, ξεκίνησε μερική απόσπαση αδιάλυτων τεμαχιδίων πολυμερούς (σε αργό ρυθμό) από την περιφερειακή στιβάδα γέλης.

Η τάση την οποία εμφανίζει μία μήτρα για διάβρωση και απώλεια μάζας ή/και απόσπαση τεμαχιδίων από την περιφέρειά της, σχετίζεται προφανώς άμεσα με τις μηχανικές ιδιότητες της γέλης του πολυμερούς και συγκεκριμένα με την αντοχή (strength) και την συνεκτικότητά της (cohesion), οι οποίες εξαρτώνται από την φύση του εκάστοτε πολυμερούς. Σύμφωνα με τα παραπάνω, είναι πιθανόν η γέλη που σχηματίζει το X.Gum να εμφανίζει ελαττωμένη συνοχή έναντι αυτών των Polyox και Metolose. Η συνοχή αυτή ελαττώνεται ακόμη περισσότερο καθώς, με την πρόοδο της διόγκωσης της μήτρας, οι αλυσίδες του πολυμερούς απομακρύνονται μεταξύ τους. Ως αποτέλεσμα, επέρχεται απόσπαση τεμαχιδίων γέλης πριν να επέλθει η πραγματική διάλυση του πολυμερούς. Επίσης, η διάβρωση σχετίζεται με την ταχύτητα και την έκταση της διόγκωσης, όπου στα δισκία από τα τρία παραπάνω πολυμερή παρατηρήθηκε ότι εμφανίζουν την ίδια σειρά διάβρωσης και διόγκωσης.

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.1 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της διόγκωσης δισκίων των συνταγών : Metolose., Polyox., X.Gum και Gantrez σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.2 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων του υπόλοιπου δισκίων των συνταγών : Metolose, Polyox, X.Gum και Gantrez σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

Συγκεκριμένα, η διάβρωση της μήτρας αυξάνεται καθώς αυξάνεται η διόγκωση της, δηλαδή καθώς αυξάνονται οι αποστάσεις μεταξύ των αλυσίδων του πολυμερούς με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η ένταση των δυνάμεων μεταξύ τους, διευκολύνοντας έτσι την απομάκρυνση (διάλυση) αλυσίδων από το πλέγμα του πολυμερούς (διάβρωση) λόγω της διείσδυσης του μέσου διάλυσης μέσα στην μάζα της γέλης (βλ. Α μέρος-παρ. Α.7).

Όσον αφορά το Gantrez, εμφανίζει τελείως διαφορετική συμπεριφορά μια και στην πρώτη ώρα το βάρος του δισκίου (μετά την εξαγωγή του από το κλίβανο) αυξάνεται κατά ≈ 6%, στην συνέχεια αρχίζει να διαβρώνεται με πολύ γρήγορο ρυθμό και στις 7 ώρες έχει διαλυθεί το 85% του δισκίου, με πλήρη διάβρωση στις 8 ώρες. Η αύξηση του βάρους του δισκίου μπορεί να ερμηνευθεί ως εξής : το Gantrez μόλις έλθει σε επαφή με υδατικό διάλυμα αρχίζει να ενυδατώνεται, και στην συνέχεια μετατρέπεται σε Gantrez S, δηλαδή ο ανυδρίτης μετατρέπεται σε οξύ, το οποίο στην συνέχεια διαλύεται στο νερό (172). Κατόπιν αυτού, είναι πιθανό στην πρώτη ώρα, ο ρυθμός υδρόλυσης του Gantrez AN προς Gantrez S να είναι πιο γρήγορος από το ρυθμό διάλυσης του τελευταίου, με αποτέλεσμα να παρατηρείται αύξηση του βάρους των δισκίων.

Η περιγραφείσα συμπεριφορά των δισκίων από X.Gum συμφωνεί, ως προς τη διόγκωση, πλην όμως διαφέρει όσον αφορά τη διάβρωση, όπως έχει δείξει η προγενέστερη εργασία των D.L.Munday και συνεργατών (173). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης αυτής, οι παραπάνω ερευνητές έχουν αναφέρει ότι τα δισκία X.Gum διογκώνονται με πολύ γρήγορο ρυθμό και η διόγκωσή τους φτάνει σε ≈ 1400% αύξηση βάρος μετά από 8 ώρες. Αντίθετα τα δισκία διαβρώνονται με αργό ρυθμό, και μετά από 8 ώρες έχει διαβρωθεί μόνο το ≈ 20 % του αρχικού δισκίου. Ανάλογα αποτελέσματα με αυτά της παρούσας μελέτης παρουσιάζει η

Digitized by Birzeit University Library

μελέτη των M.Vlachou και συνεργατών (174) αναφορικά με τη διόγκωση των δισκίων από Metolose και Polyox. Οι ερευνητές αυτοί βρήκαν ότι τα δισκία από Polyox είχαν μεγαλύτερη διόγκωση από τα δισκία από HPMC. Επίσης οι E.Papadimitriou και συνεργάτες (175) βρήκαν ανάλογα αποτελέσματα με αυτά της παρούσας μελέτης.

24.2. Εξέταση συμπεριφοράς των δισκίων με το Σύστημα Ανάλυσης Εικόνας

Η εξέταση αυτή επιτελέστηκε και για τα τέσσερα εξεταζόμενα πολυμερή, μόνα τους ή σε διμερή μίγμα με Δικλοφαινάκη. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν δισκία από τις ακόλουθες συνταγές, Metolose, Polyox, X. Gum., Gantrez, Metolose με Diclofenac (M.D)και Polyox με Diclofenac (P.D).

Ο σκοπός της εξέτασης αυτής ήταν η μελέτη της διόγκωσης δια της μετρήσεως των μεταβολών των γεωμετρικών διαστάσεων των δισκίων κατά ακτίνα και κατά άξονα καθώς και η μελέτη των χαρακτηριστικών της στιβάδας γέλης που σχηματίζεται γύρω από το δισκίο κατά ακτίνα (διάμετρος) και κατά άξονα (ύψος). Οι όροι άξονας και ύψος είναι ταυτόσημοι και με αυτή την έννοια χρησιμοποιούνται κατά την περιγραφή των διαφόρων φαινομένων εντός κειμένου. Επίσης η μεταβολή κατά ακτίνα εμφανίζεται στα διαγράμματα σαν μεταβολή της διαμέτρου.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα δισκία τοποθετήθηκαν στο ρυθμιστικό διάλυμα έτσι ώστε όταν η κάμερα τοποθετηθεί πάνω από το ποτήρι διάλυσης να λαμβάνει εικόνα του δισκίου κάθετα αλλά και οριζόντια. Στα προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα, το ποτήρι διάλυσης απομακρύνθηκε από τη συσκευή διάλυσης και τοποθετήθηκε κάτω από την κάμερα για να πραγματοποιηθεί η φωτογράφηση των δισκίων και η καταγραφή της εικόνας τους στον υπολογιστή. Στην συνέχεια, με την βοήθεια του προγράμματος (Leica Q500IW) έγιναν οι μετρήσεις των διαστάσεων των

Digitized by Birzeit University Library

δισκίων και του πάχους της στιβάδας γέλης. Στις επόμενες σελίδες παρουσιάζονται οι φωτογραφίες που ελήφθησαν από το IAS για τις παραπάνω συνταγές.

Όπως φαίνεται από τα σχήματα που ακολουθούν, για τα δισκία από την συνταγή Metolose **(Σχήματα (Γ.3, Γ.4))** μετρήθηκαν οι διαστάσεις (ύψος και διάμετρος) καθώς και το πάχος της στιβάδας γέλης (κατά ακτίνα και κατά άξονα) στα 15, 30, 45, 60 λεπτά και μετά ανά μία ώρα για 8 ώρες. Για τα δισκία από την συνταγή Polyox **(Σχήματα (Γ.5, Γ.6))**, πραγματοποιήθηκε η μέτρηση της διαμέτρου στις χρονικές στιγμές 15, 30, 45, 60 λεπτά και μετά ανά μία ώρα μέχρι 8 ώρες, ενώ η μέτρηση του ύψους πραγματοποιήθηκε μέχρι 6 ώρες, διότι μετά από τις έξι ώρες αλλοιώθηκε το σχήμα του δισκίου. Τέλος, η μέτρηση του πάχους της στιβάδας γέλης (κατά ακτίνα και κατά άξονα) κατέστη δυνατή μέχρι 4 ώρες, διότι πέρα από τις τέσσερις ώρες δεν ήταν σαφή τα όρια της στιβάδας γέλης. Για τα δισκία από την συνταγή X.Gum **(Σχήματα (Γ.7, Γ.8))** μετρήθηκαν μόνο οι διαστάσεις τους ανά μία ώρα μέχρι 6 ώρες, διότι μετά από τις έξι ώρες, απέκτησαν ακανόνιστο σχήμα λόγω διάβρωσης με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η μέτρηση των διαστάσεων των δισκίων. Στα δισκία από την συνταγή Gantrez **(Σχήμα (Γ.9))**, επιτεύχθηκε η μέτρηση μόνο για τη διάμετρο για 6 ώρες (μετά από έξι ώρες διαλύθηκαν), ενώ δεν κατέστη δυνατή η μέτρηση του ύψους των δισκίων, επειδή τα δισκία που συγκρατήθηκαν με βελόνες κάθετα προς την κάμερα έσπασαν κατά την πρώτη ώρα του πειράματος. Τέλος, αναφορικά με τα δισκία από μίγμα πολυμερούς και φαρμάκου εξετάστηκαν οι δύο συνταγές M.D. και P.D.. Για τα δισκία από M.D. **(Σχήματα (Γ.10, Γ.11))**, μετρήθηκαν οι διαστάσεις τους ανά μία ώρα για 8 ώρες, και επιτεύχθηκε η μέτρηση της στιβάδας γέλης και της στιβάδας διάχυσης μόνο κατά ακτίνα, ενώ κατά άξονα (ύψος), τα όρια της στιβάδας γέλης και της στιβάδας διάχυσης δεν ήταν σαφή στις φωτογραφίες που ελήφθησαν. Στα δισκία από την συνταγή P.D. **(Σχήματα (Γ.12,**

Digitized by Birzeit University Library

Γ.13)), μετρήθηκε η διάμετρος ανά μία ώρα για 7 ώρες διότι μετά από αυτή τη χρονική στιγμή τα δισκία διασπάστηκαν σε μεγάλα κομμάτια, ενώ το πάχος των δισκίων μετρήθηκε μόνο μέχρι 3 ώρες διότι μετά από 3 ώρες τα δισκία απέκτησαν πολύ χαλαρή δομή, λόγω της γρήγορης διόγκωσης τους και δεν ήταν δυνατή η συγκράτησή τους πάνω τις βελόνες.

Όπως φαίνεται από τα **Σχήματα (Γ.3, Γ.4)** ένα στρώμα γέλης έχει δημιουργηθεί, από την πρώτη ώρα, γύρω από τα δισκία Metolose. Το στρώμα γέλης αυτό αυξάνεται συνεχώς και πέραν της $8^{ης}$ ώρας. Επίσης παρατηρείται μία έντονη αύξηση στο πάχος της στιβάδας γέλης που αρχίζει την $4^{η}$ ώρα και συνεχίζεται και μετά το τέλος της πειραματικής διαδικασίας. Παρατηρείται ακόμα μία σημαντική αύξηση στην κατά άξονα κατεύθυνση (ύψος).

Στα δισκία Polyox το στρώμα γέλης γύρω από τα δισκία δημιουργείται και αυξάνεται με γρηγορότερο ρυθμό σε σχέση με τα δισκία Metolose **(Σχήματα (Γ.5, Γ.6))**. Το στρώμα γέλης στα δισκία Polyox παρουσιάζει μία έντονη αύξηση στην $3^{η}$ ώρα και συνεχίζεται μέχρι και την $4^{η}$ ώρα, όπου ήταν δυνατή η μέτρηση του πάχους της στιβάδας γέλης. Μετά την $4^{η}$ ώρα μεγάλη ποσότητα από το υγρό μέσο έχει διεισδύει στο πυρήνα του δισκίου με αποτέλεσμα τα όρια της στιβάδας γέλης να μην είναι σαφή. Παρατηρείται ακόμα ότι τα δισκία Polyox παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση στην κατά ακτίνα κατεύθυνση (διάμετρος).

Τα δισκία από X. Gum **(Σχήματα (Γ.7, Γ.8))** παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση των διαστάσεων τους και στις δύο κατευθύνσεις (κατά άξονα και ακτίνα). Παρατηρείται ακόμα ότι την $4^{η}$ ώρα αρχίζει μεγάλη διάβρωση των δισκίων X. Gum, κατά την ίδια χρονική στιγμή παρατηρείται απόσπαση τεμαχιδίων από το περιφερειακό στρώμα γέλης. Ο ρυθμός της διάβρωσης των δισκίων αυξάνεται

Digitized by Birzeit University Library

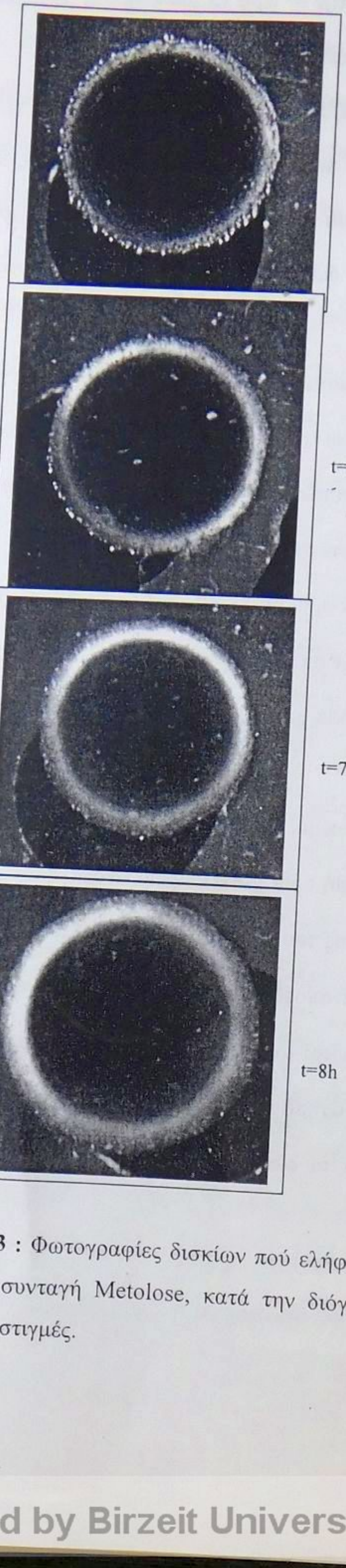
συνεχώς με αποτέλεσμα τα δισκία μετά την 6η ώρα να αποκτήσουν ανώμαλο σχήμα και να μην είναι δυνατή η μέτρηση των διαστάσεων τους.

Τα δισκία Gantrez (**Σχήμα (Γ.9)**) εμφανίζουν ένα μικρό στρώμα γέλης μέχρι την 3η ώρα, επίσης στο διάστημα αυτό παρατηρείται μικρή αύξηση της διαμέτρου τους. Από την 4η ώρα και μετά τα δισκία αρχίζουν να διαλύονται και παρατηρείται μεγάλος ρυθμός διάλυσης μετά την 5η ώρα που συνεχίζεται μέχρι και την 7η ώρα όπου τα δισκία έχουν διαλυθεί πλήρως.

Όπως φαίνεται από τα **Σχήματα (Γ.10, Γ.11)** ένα στρώμα γέλης έχει δημιουργηθεί, από την πρώτη ώρα, γύρω από τα δισκία Metolose με Δικλοφαινάκη. Το στρώμα γέλης αυτό αυξάνεται συνεχώς και πέραν της 8ης ώρας. Παρατηρείται ακόμα Από τα **Σχήματα (Γ.10, Γ.11)** ότι στα δισκία από Metolose με Δικλοφαινάκη εμφανίζεται η στιβάδα διάχυσης του φαρμάκου, η οποία αυξάνεται συνεχώς από την 1η ώρα. Παρατηρείται ακόμα ότι ο υαλώδης πυρήνας του δισκίου μειώνεται συνεχώς από την 1η ώρα σε αντίθεση με τα δισκία από Metolose όπου ο πυρήνας του δισκίου παρουσιάζει μικρή μόνο αύξηση.

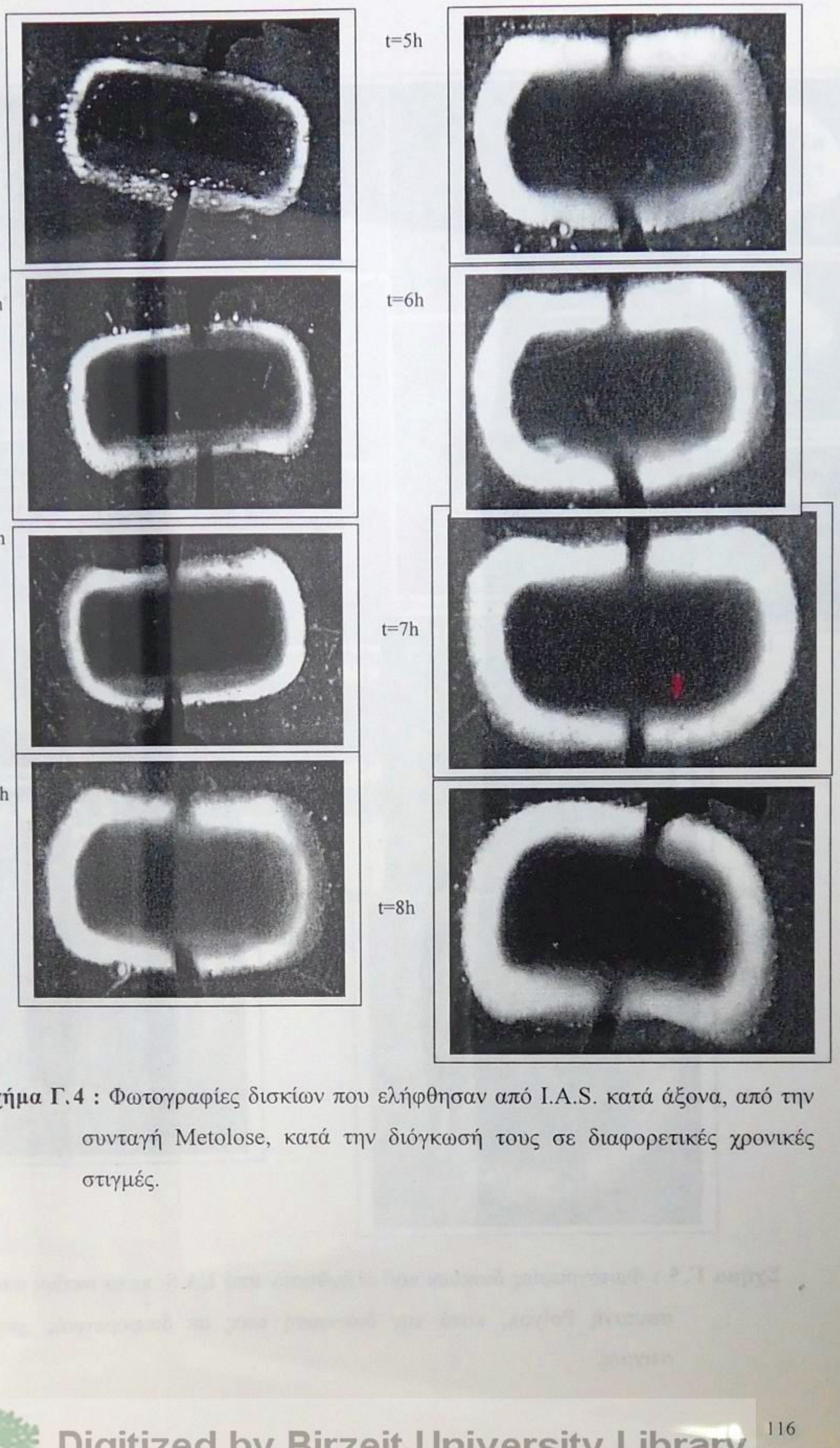
Τέλος, στα δισκία από Polyox με Δικλοφαινάκη **(Σχήματα (Γ.12, Γ.13))**, εμφανίζεται μία στιβάδα γέλης με σαφή όρια μόνο στις δύο πρώτες ώρες. Μετά από το διάστημα αυτό ο ρυθμός διείσδυσης του υγρού μέσου αυξάνεται ταχύτατα, λόγω της διάλυσης της Δικλοφαινάκης, με αποτέλεσμα ο υαλώδης πυρήνας του δισκίου εξαφανίζεται στην 5η ώρα. Παρατηρείται ακόμα ότι τα δισκία μετά από την 3η ώρα **(Σχήμα (Γ.13))** απέκτησαν ανώμαλο σχήμα και δεν ήταν δυνατή η μέτρηση του ύψος τους. Η μελέτη δεν επεκτάθηκε για τα δισκία με Φουροσεμίδη διότι τα όρια της στιβάδας γέλης δεν ήταν σαφή.

Digitized by Birzeit University Library



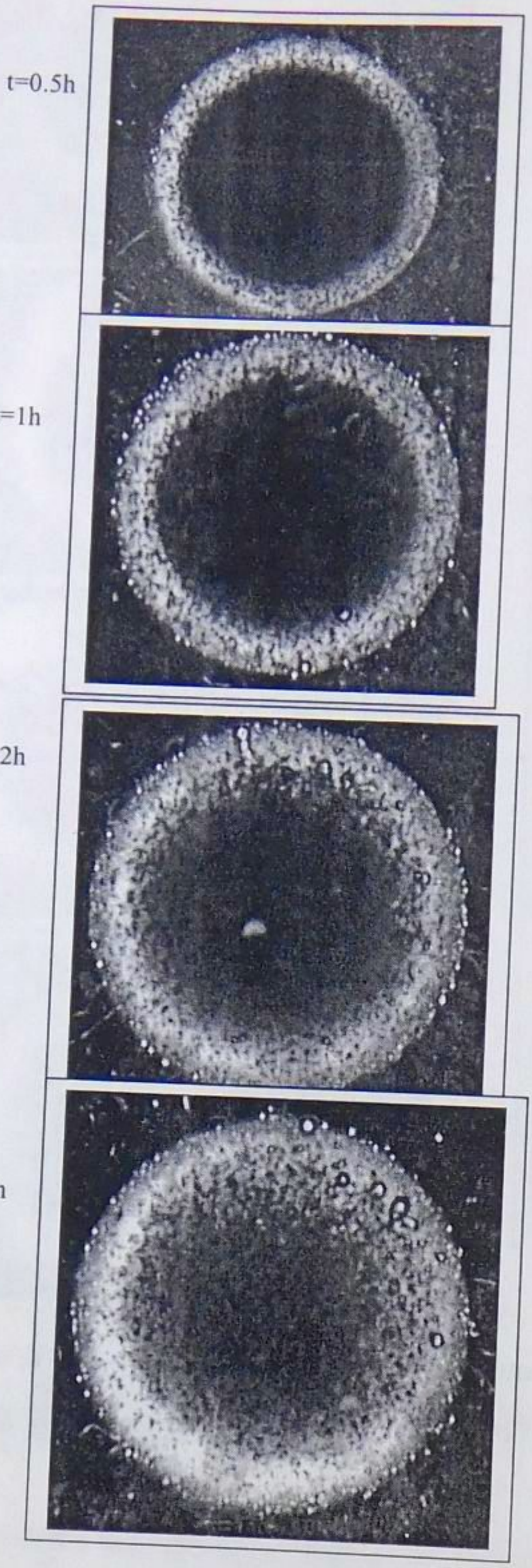
Σχήμα Γ.3 : Φωτογραφίες δισκίων πού ελήφθησαν από I.A.S. κατά ακτίνα από την συνταγή Metolose, κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Digitized by Birzeit University Library



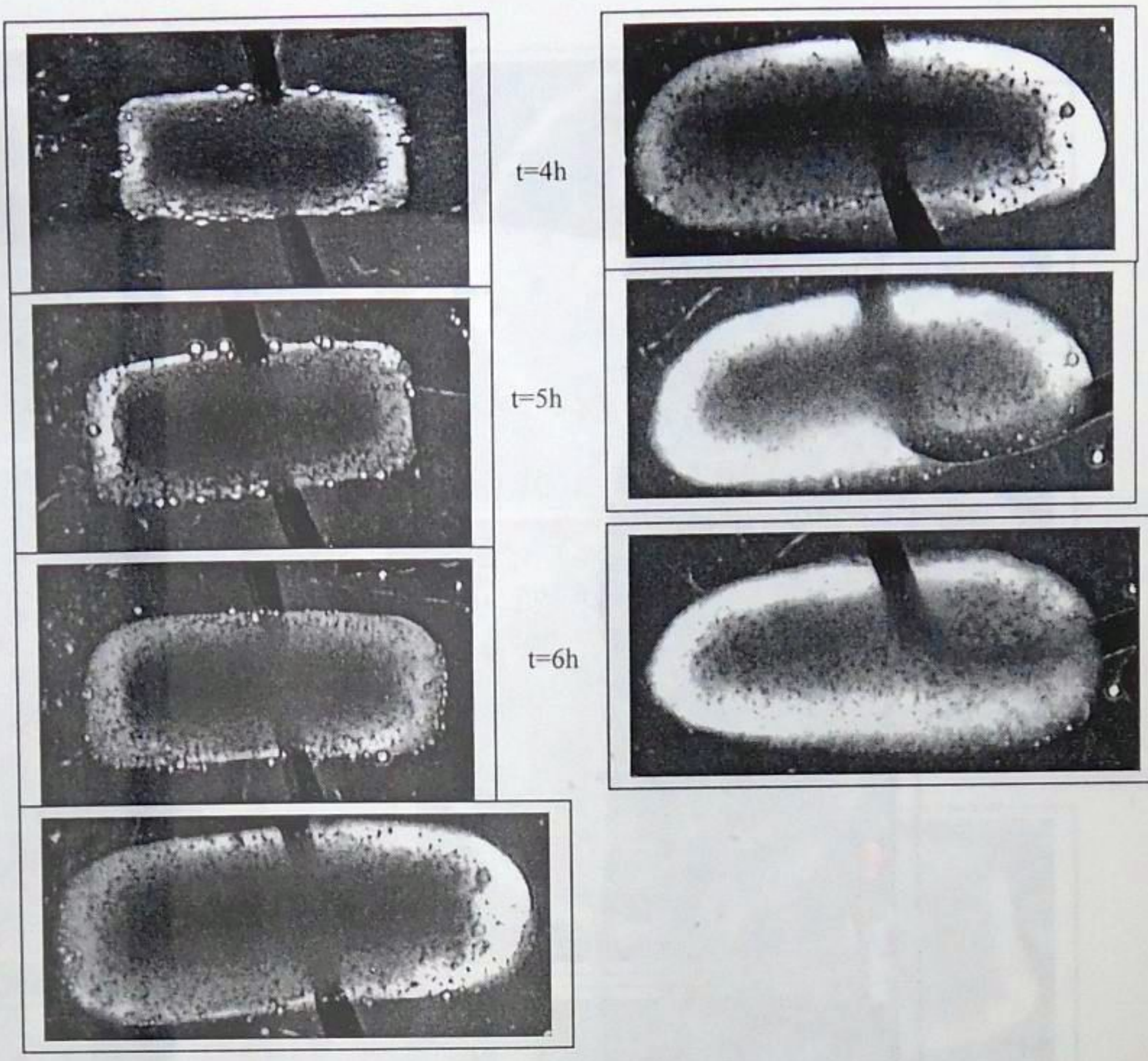
Σχήμα Γ.4 : Φωτογραφίες δισκίων που ελήφθησαν από I.A.S. κατά άξονα, από την συνταγή Metolose, κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.5 : Φωτογραφίες δισκίων πού ελήφθησαν από I.A.S. κατά ακτίνα από την συνταγή Polyox, κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

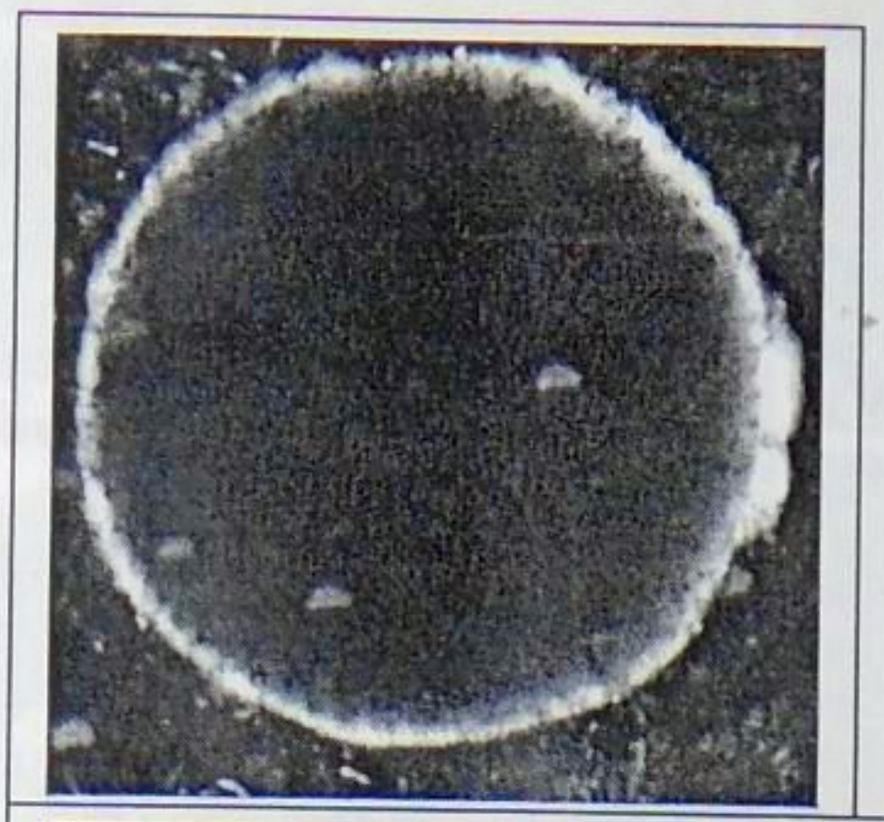
Digitized by Birzeit University Library



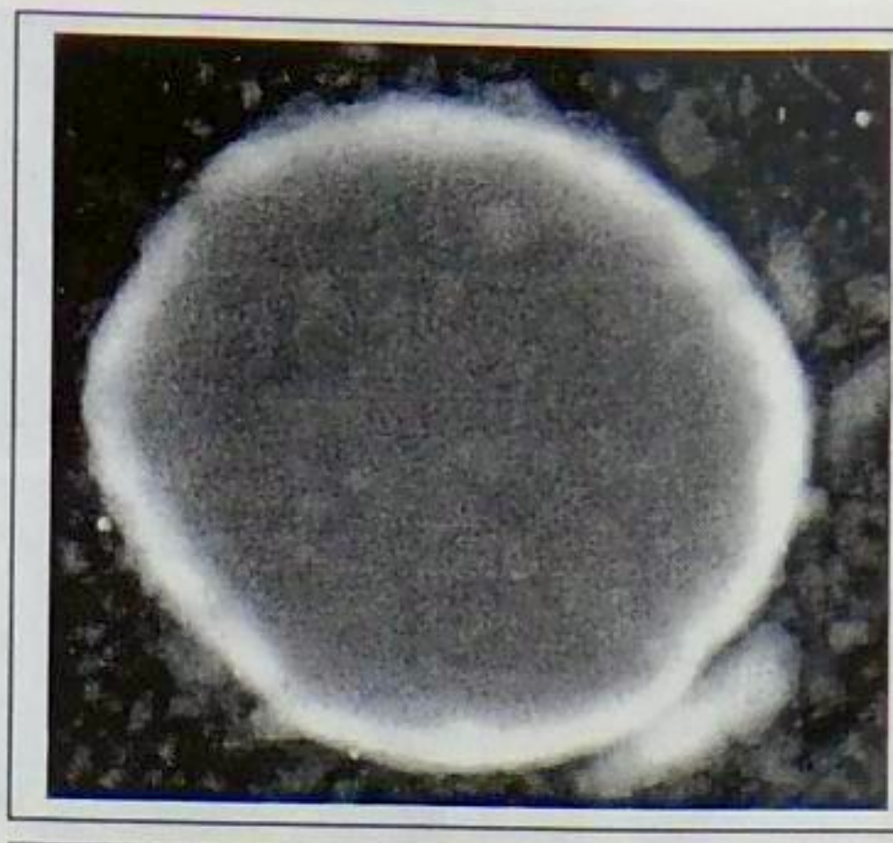
Σχήμα Γ.6 : Φωτογραφίες δισκίων που ελήφθησαν από I.A.S. κατά άξονα, από την συνταγή Polyox, κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Digitized by Birzeit University Library

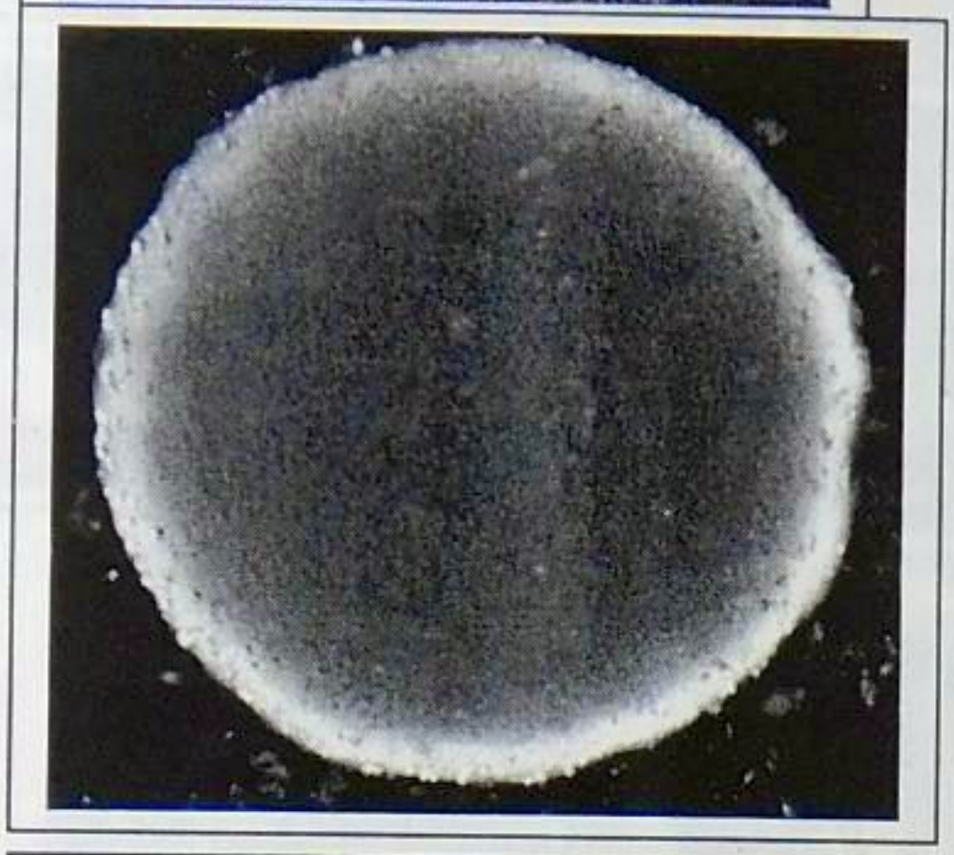
t=1h



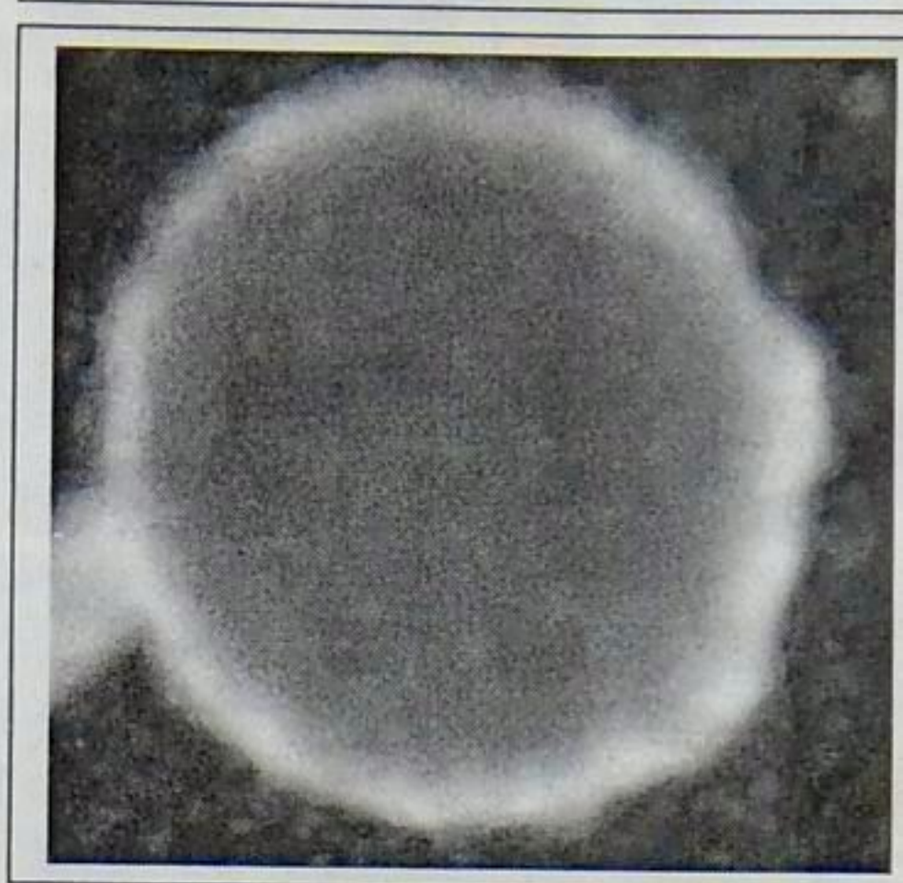
t=4h



t=2h



t=5h



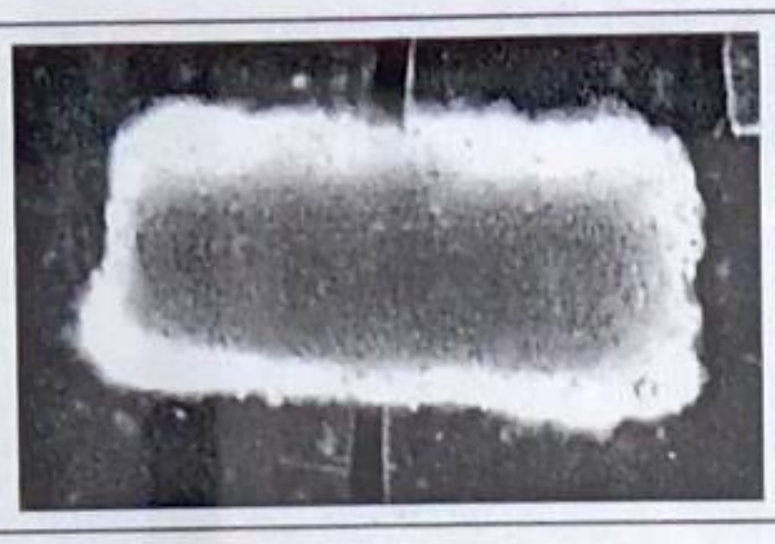
t=3h

t=6h

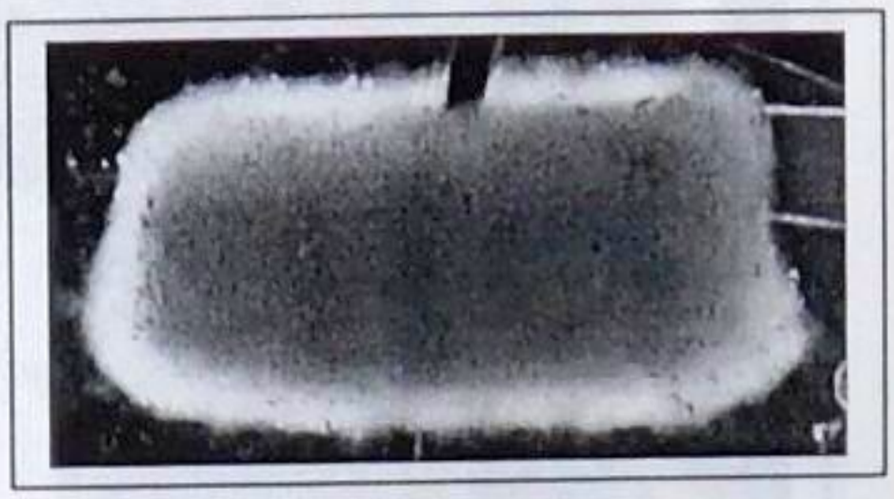
Σχήμα Γ.7 : Φωτογραφίες δισκίων πού ελήφθησαν από I.A.S. κατά ακτίνα από την συνταγή X.Gum, κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Digitized by Birzeit University Library

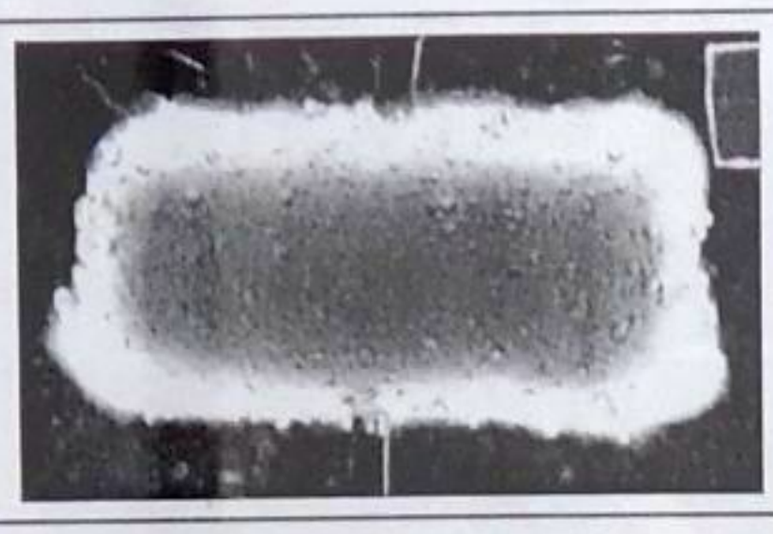
t=1h



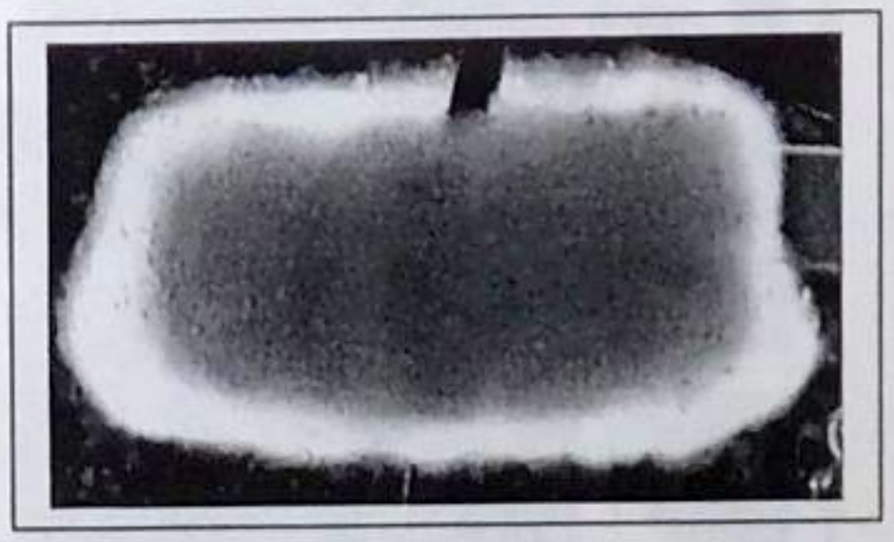
t=4h



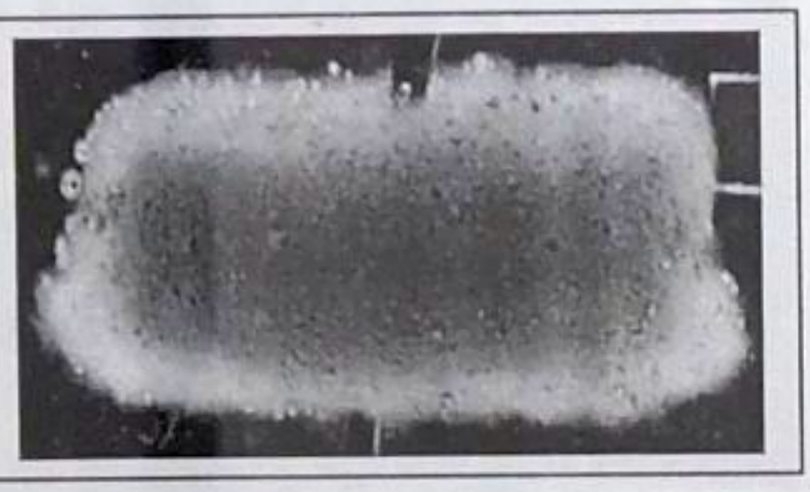
t=2h



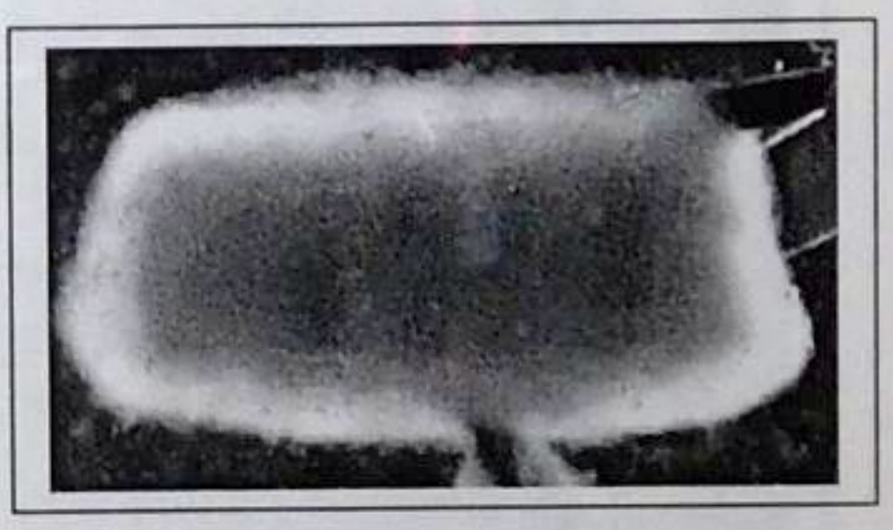
t=5h



t=3h

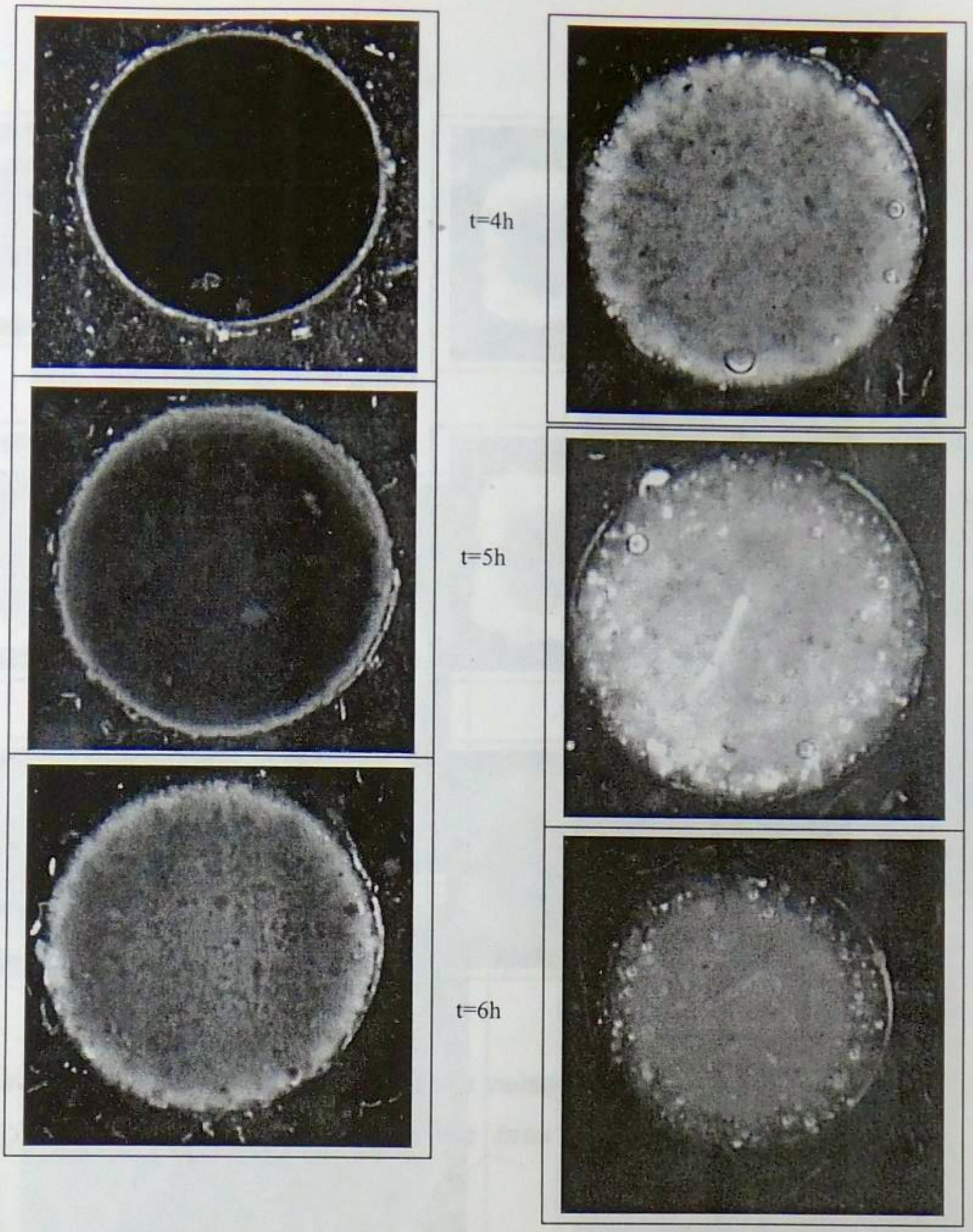


t=6h



Σχήμα Γ.8 : Φωτογραφίες δισκίων που ελήφθησαν από I.A.S. κατά άξονα, από την συνταγή X.Gum, κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

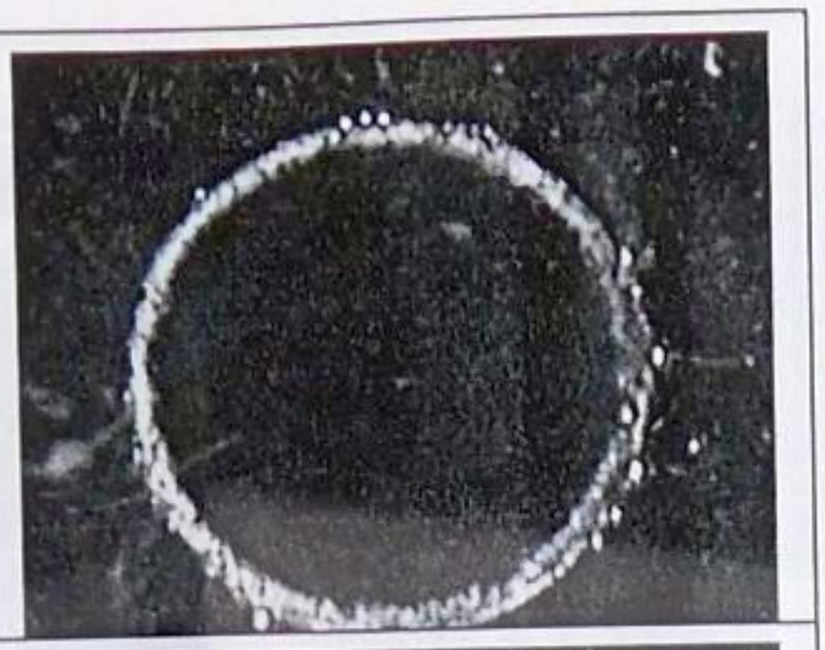
Digitized by Birzeit University Library



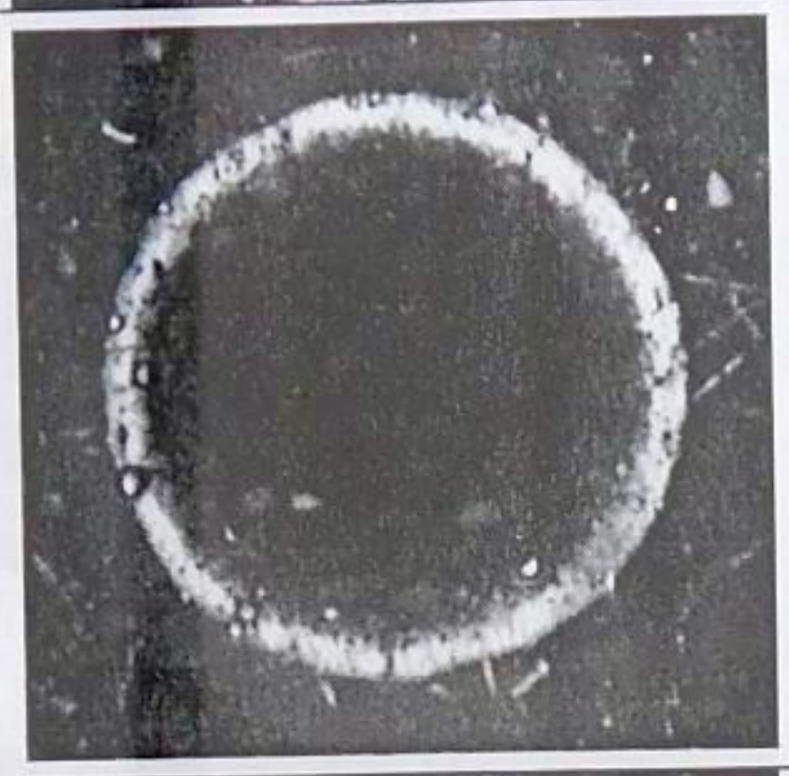
Σχήμα Γ.9 : Φωτογραφίες δισκίων πού ελήφθησαν από I.A.S. κατά ακτίνα από την συνταγή Gantrez, κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Digitized by Birzeit University Library

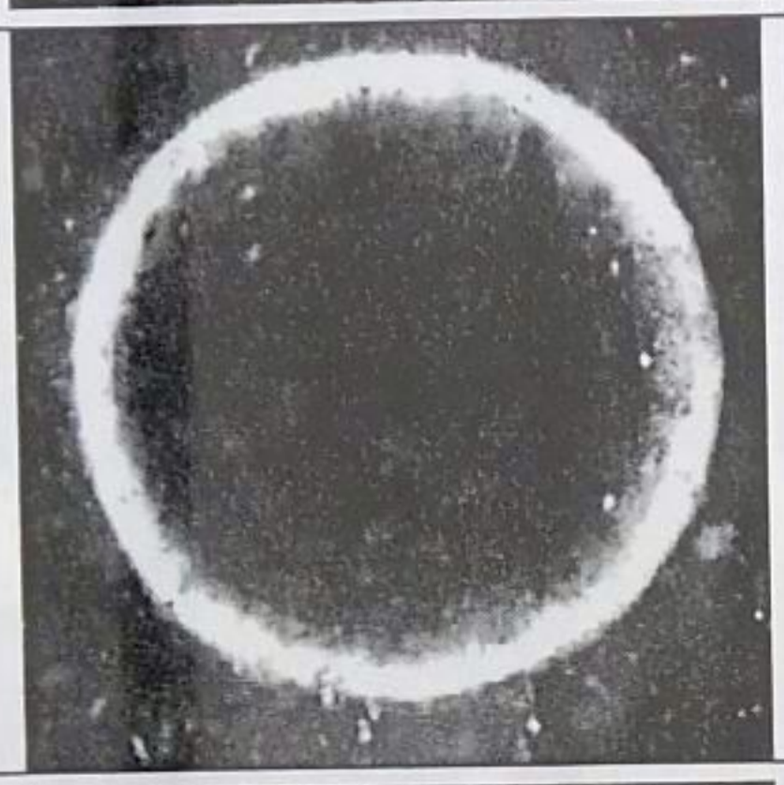
t=1h



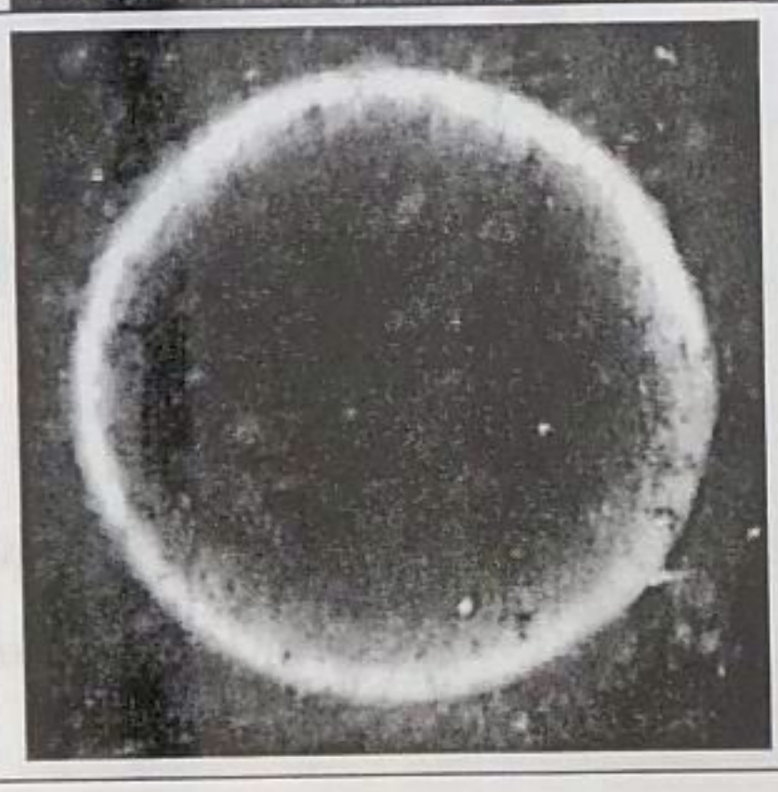
t=2h



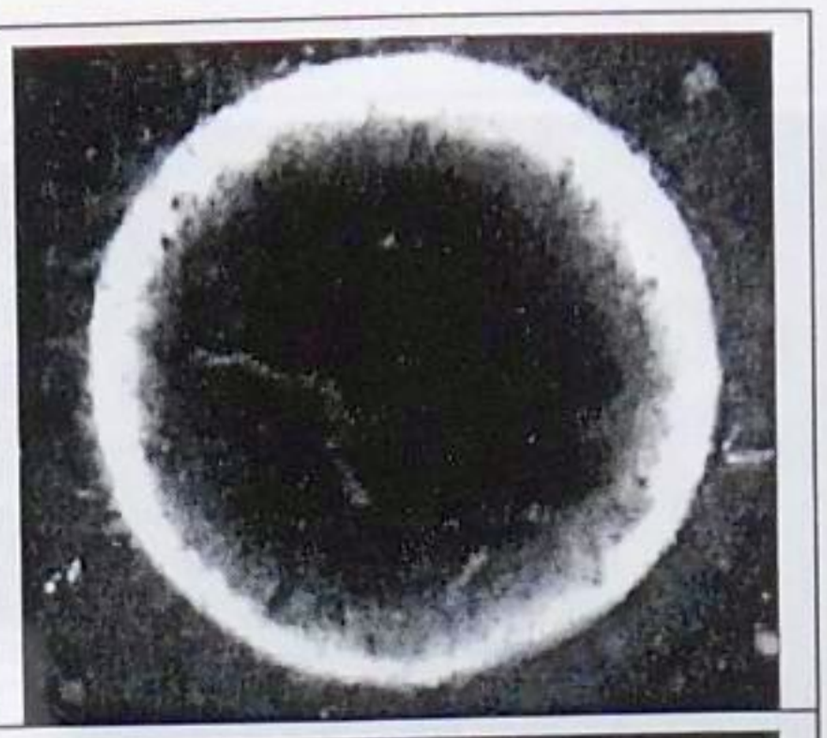
t=3h



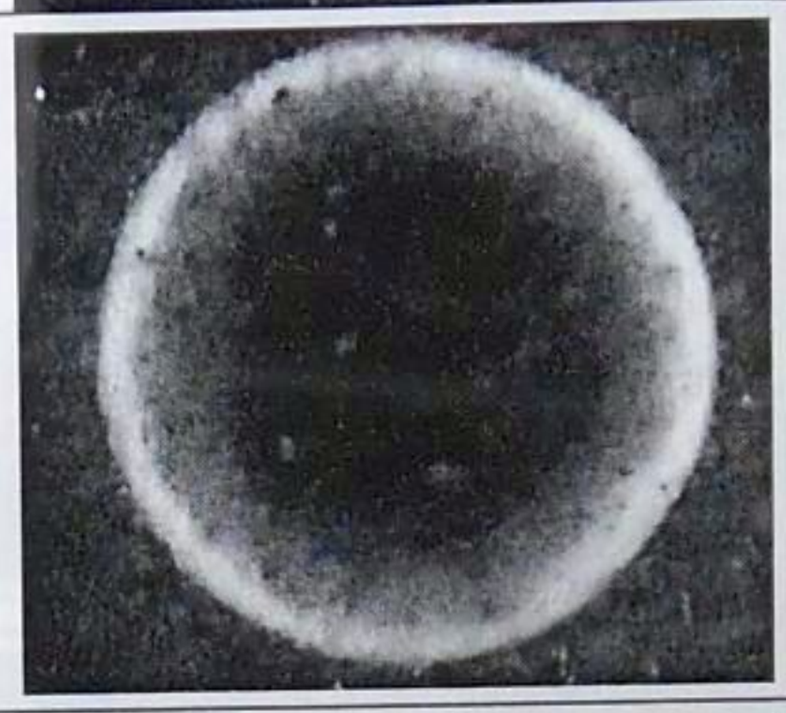
t=4h



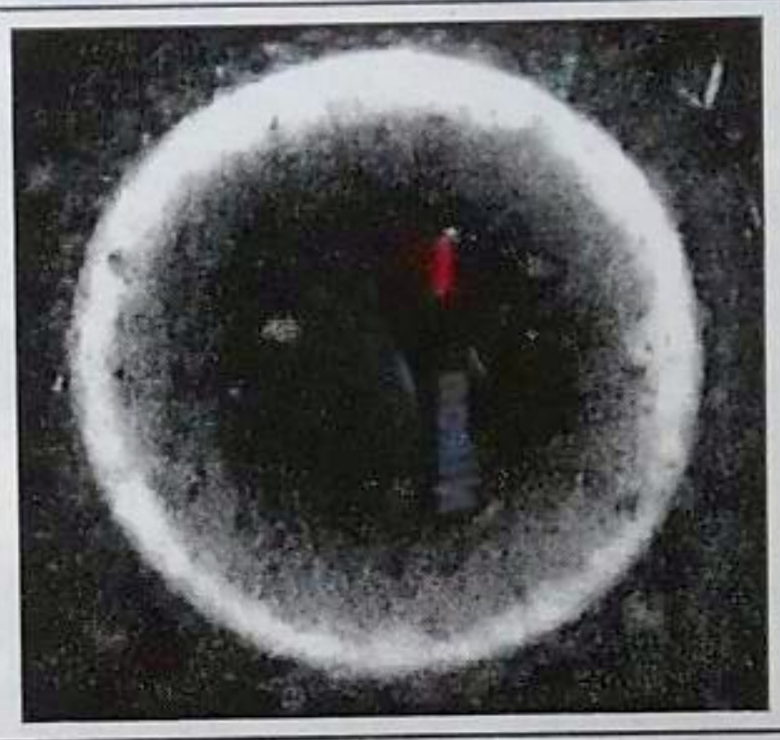
t=5h



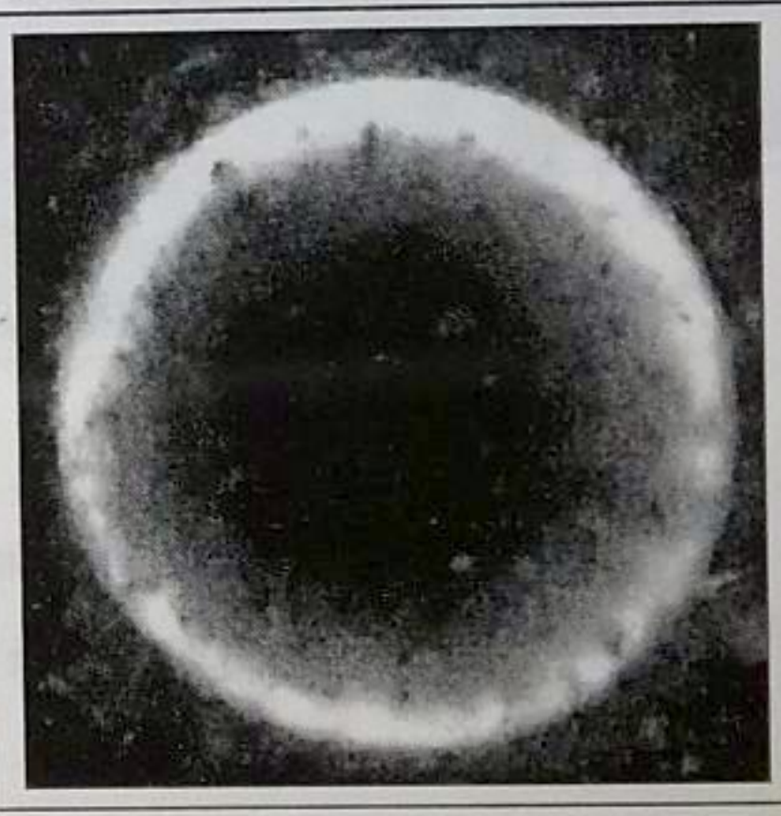
t=6h



t=7h



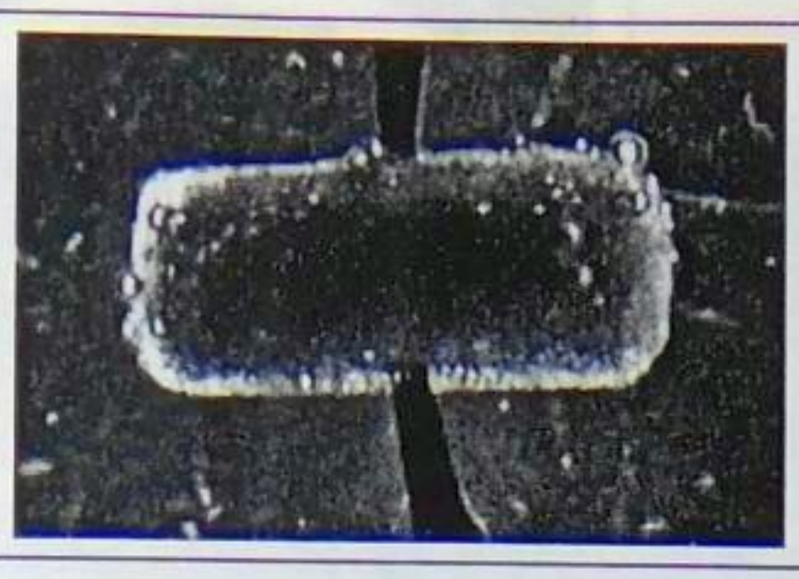
t=8h



Σχήμα Γ, 10 : Φωτογραφίες δισκίων πού ελήφθησαν από I.A.S. κατά ακτίνα από την συνταγή M.D., κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Digitized by Birzeit University Library

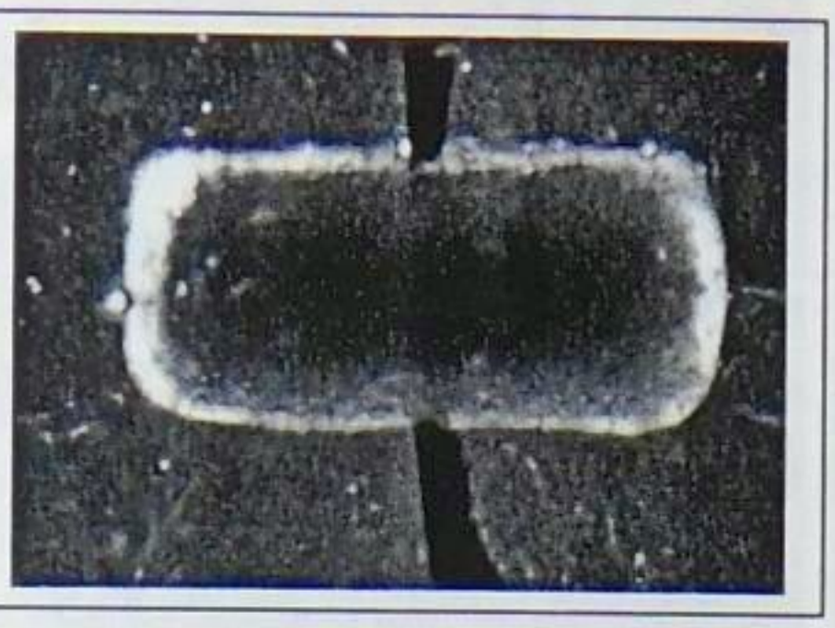
t=1h



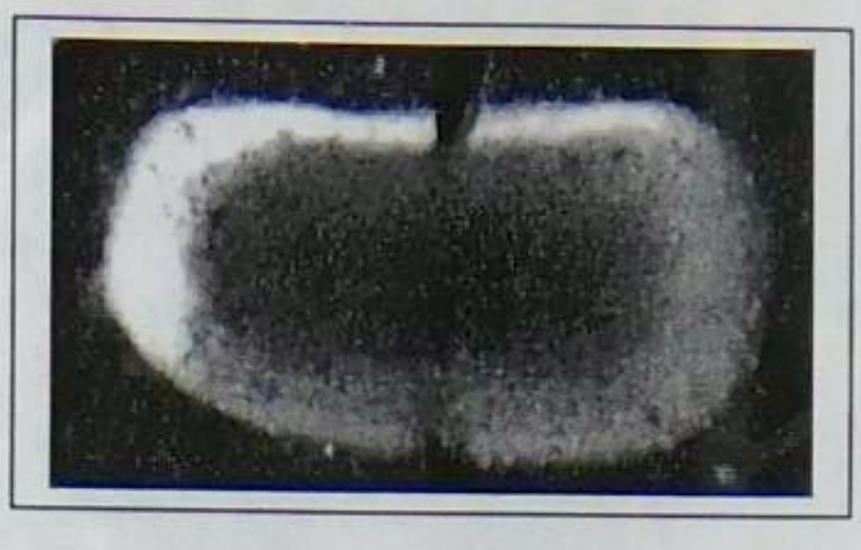
t=5h



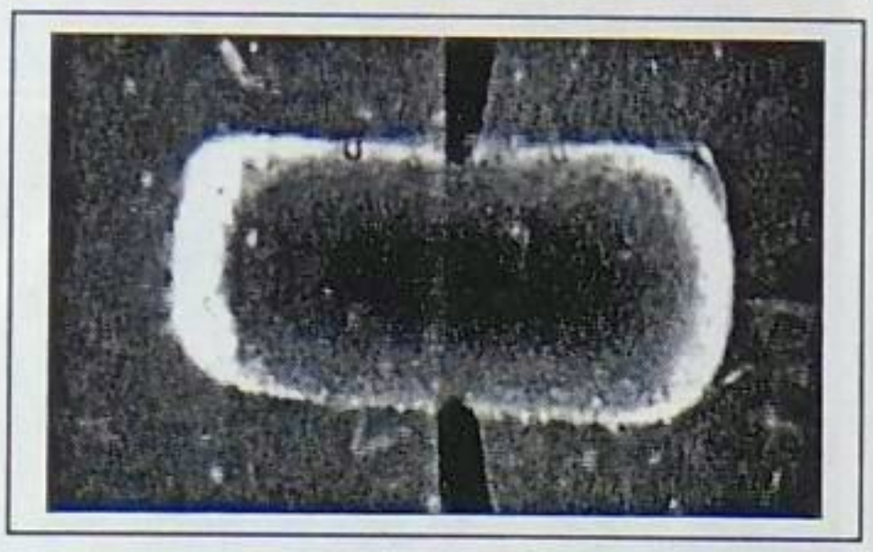
t=2h



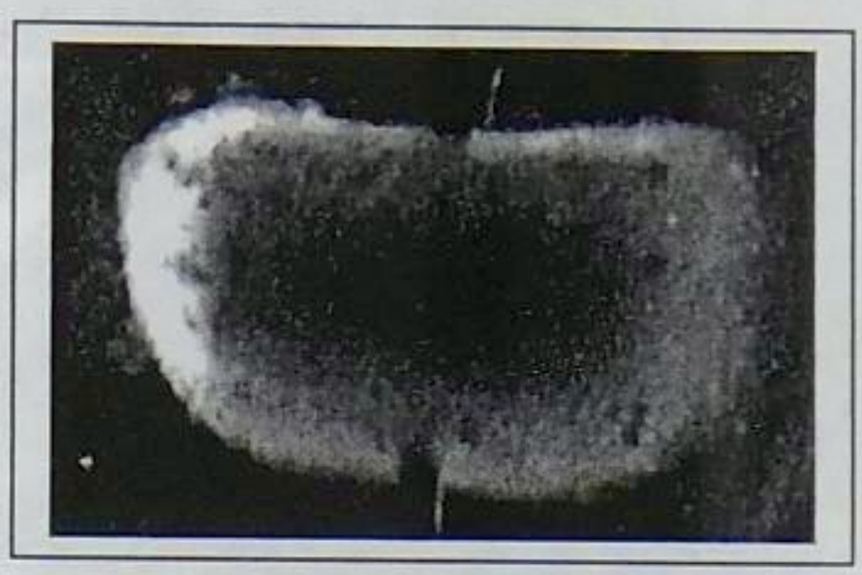
t=6h



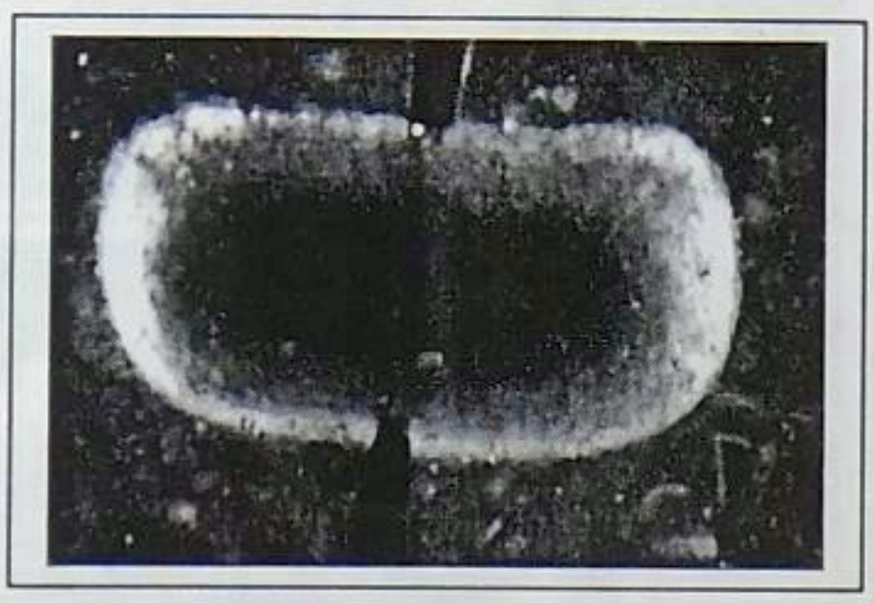
t=3h



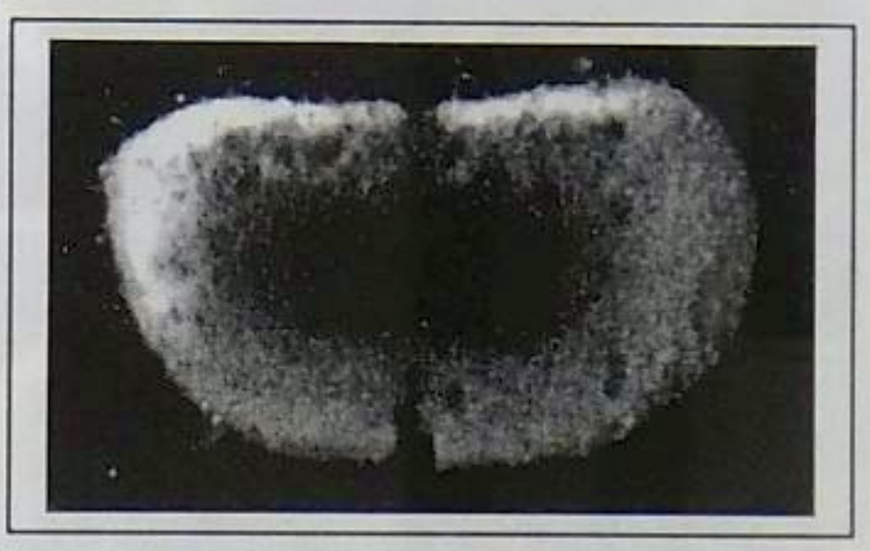
t=7h



t=4h

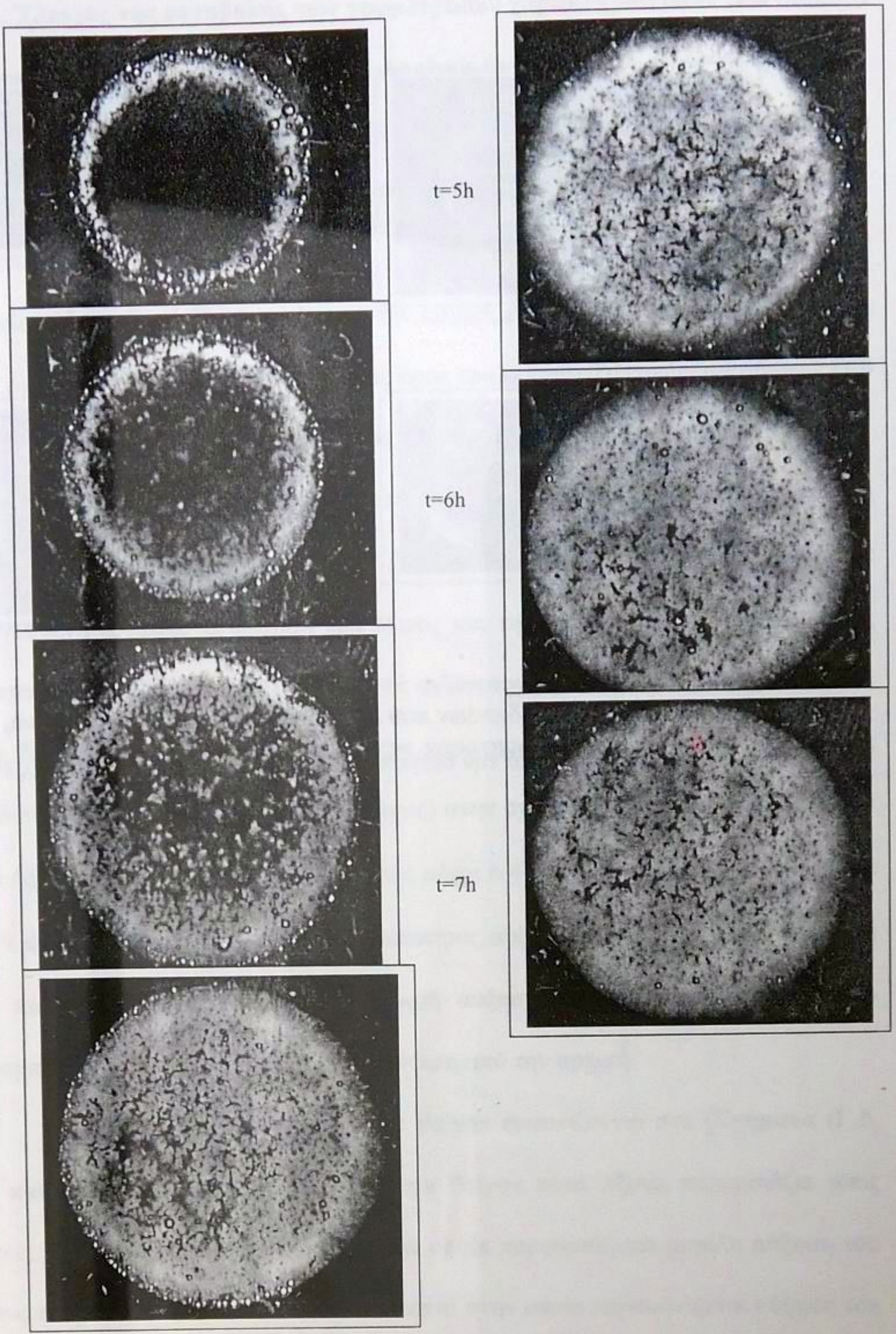


t=8h



Σχήμα Γ.11 : Φωτογραφίες δισκίων που ελήφθησαν από I.A.S. κατά άξονα, από την συνταγή M.D., κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

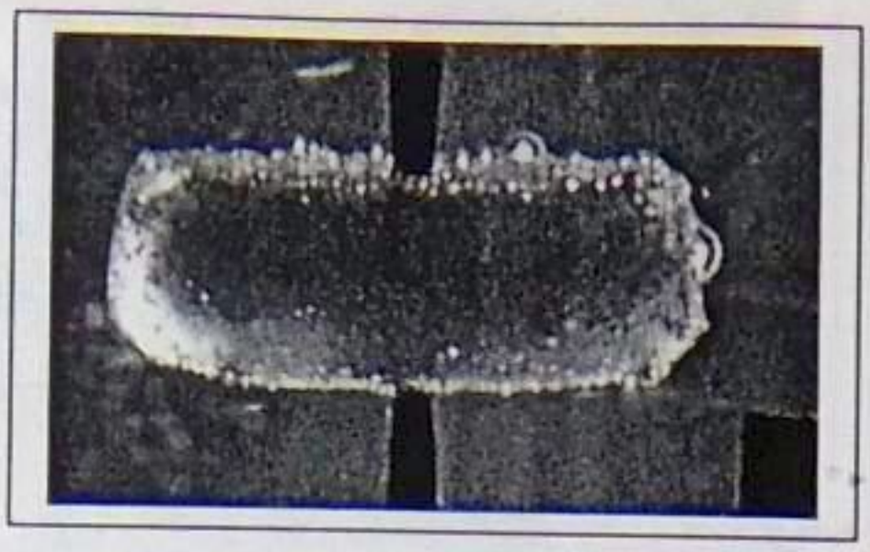
Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.12 : Φωτογραφίες δισκίων πού ελήφθησαν από I.A.S. κατά ακτίνα από την συνταγή P.D., κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Digitized by Birzeit University Library

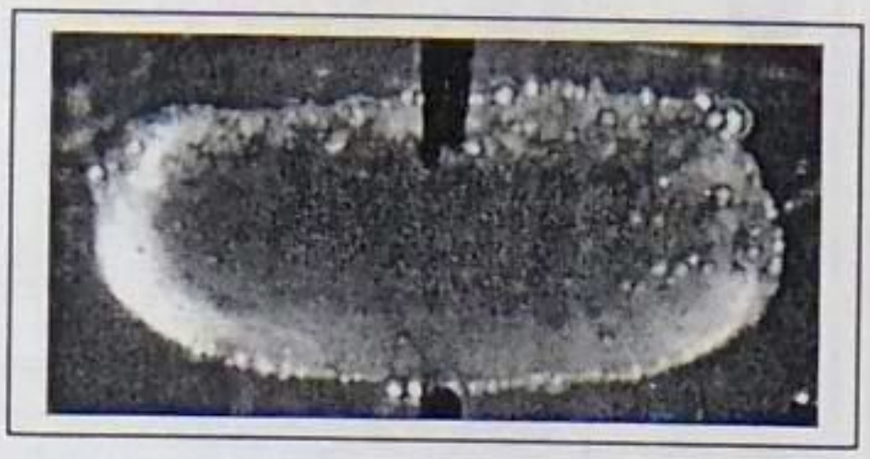
T=1h



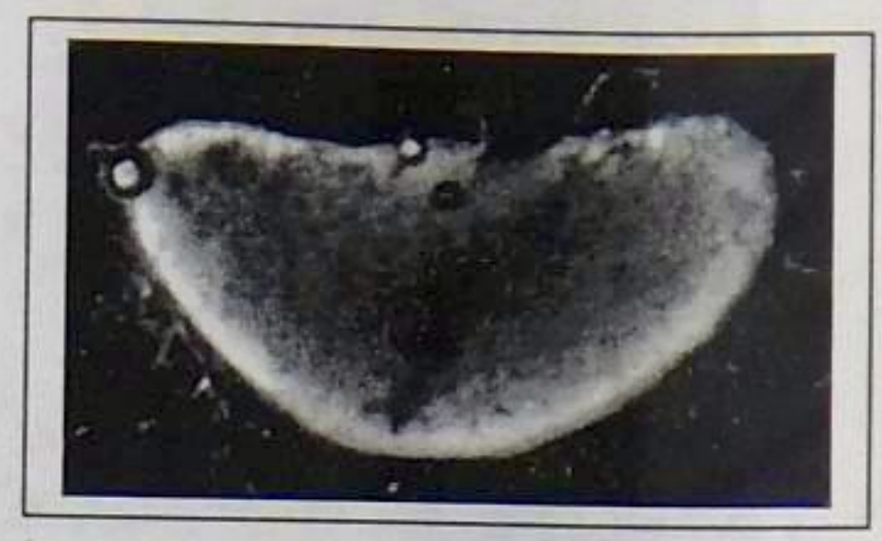
t=3h



T=2h



t=4h



Digitized by Birzeit University Library

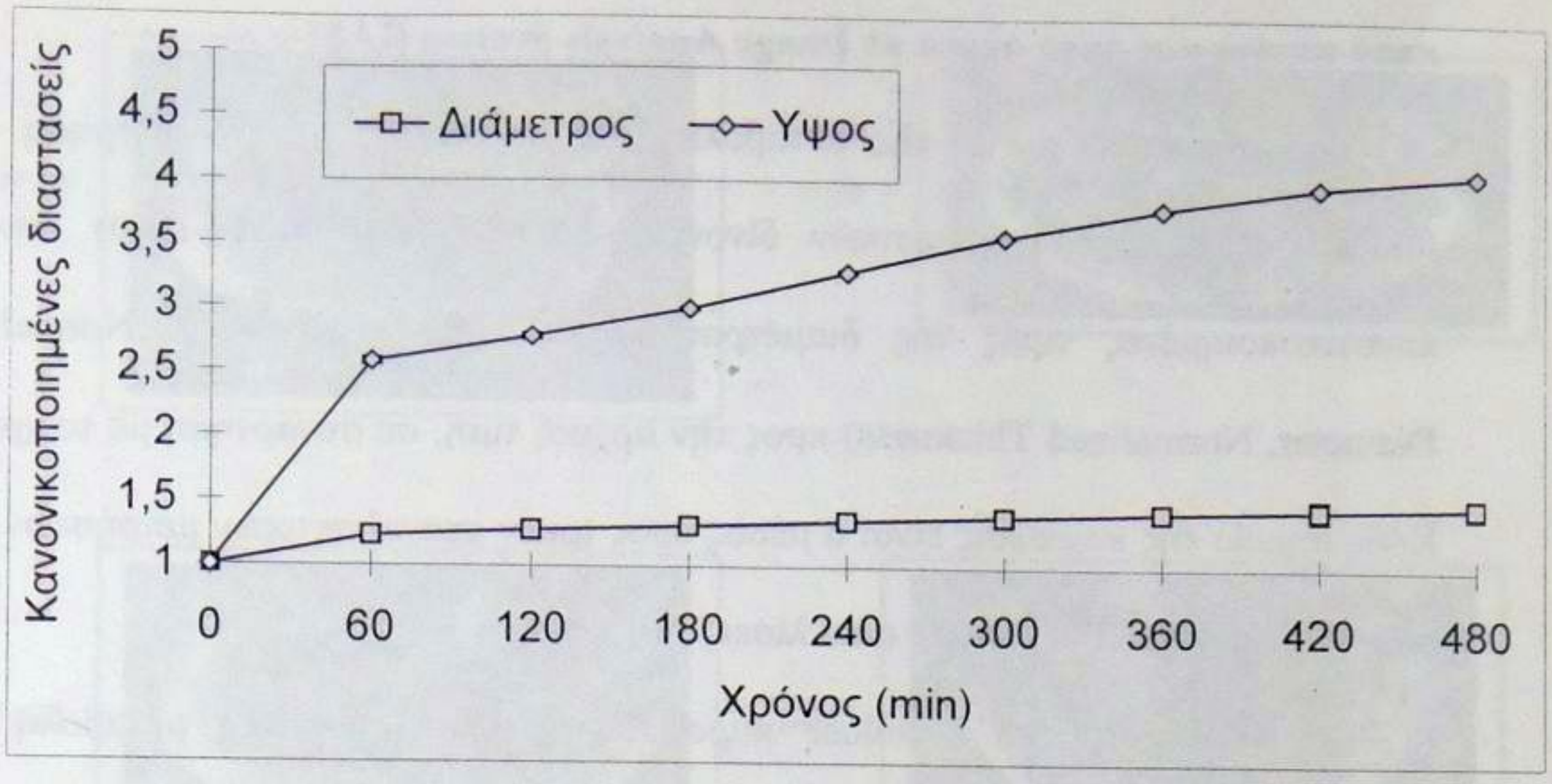
24.2.1. Έλεγχος της μεταβολής των γεωμετρικών χαρακτηριστικών των δισκίων κατά ακτίνα και κατά άξονα με Image Analysis System (IAS)

Τα αποτελέσματα της μεταβολής της διόγκωσης με την μέτρηση των μεταβολών των χαρακτηριστικών δίνονται στα **Σχήματα (Γ.14-Γ.20)** σαν οι κανονικοποιημένες τιμές της διαμέτρου και του άξονα (ύψους) (Normalized Diameter, Normalized Thickness) προς την αρχική τιμή, σε συνάρτηση με το χρόνο. Κάθε σημείο της καμπύλης είναι ο μέσος όρος τριών επαναληπτικών μετρήσεων ενώ παρουσιάζονται και οι τυπικές αποκλίσεις των τιμών.

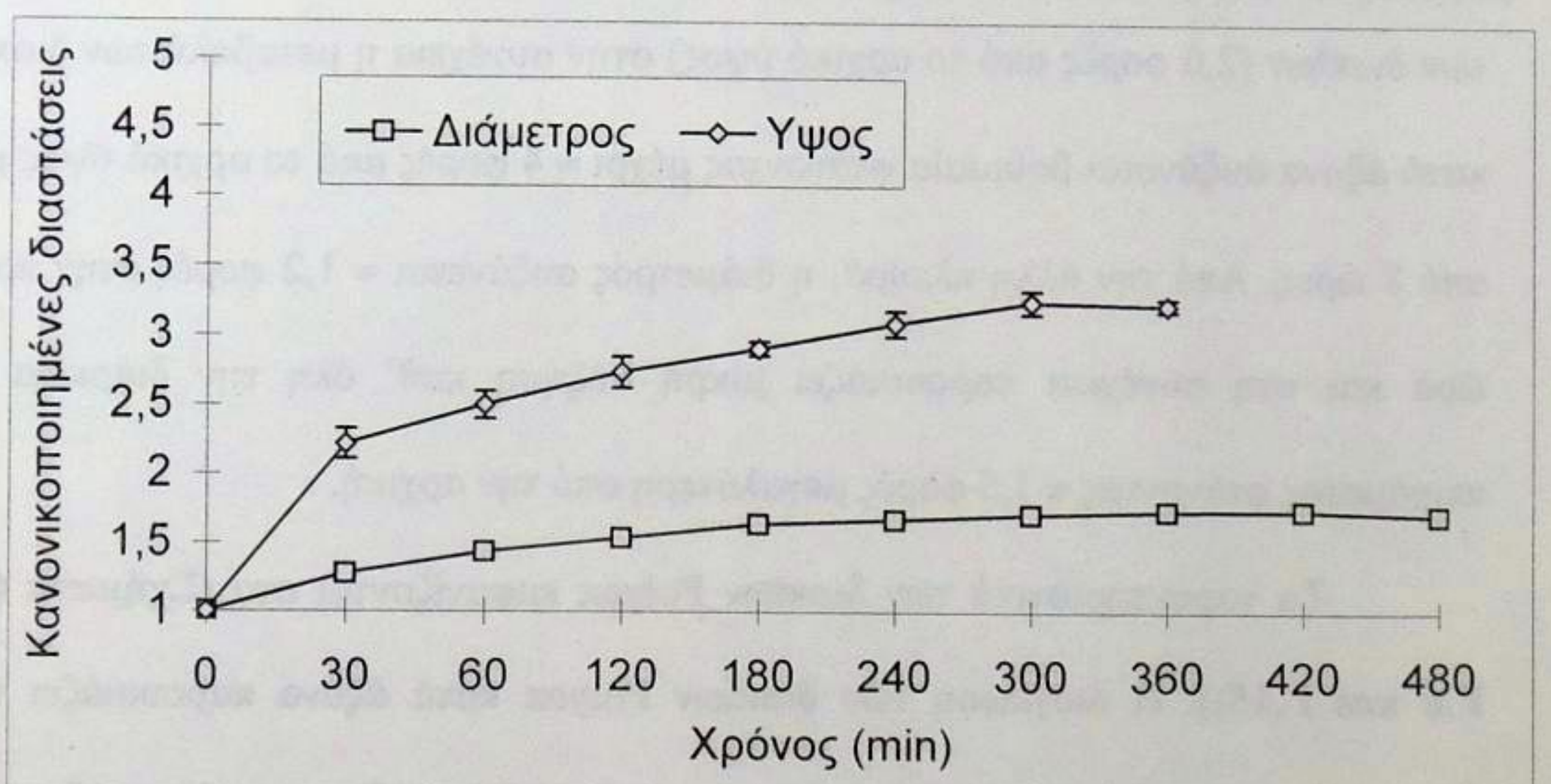
Τα δισκία από Metolose παρουσιάζουν μία σημαντική μεταβολή στη διόγκωση σε κατά άξονα κατεύθυνση. Γεγονός που είχε παρατηρηθεί (73) και σε προηγούμενη εργασία. Η αύξηση του ύψους και της διαμέτρου των δισκίων, όπως φαίνεται από το **Σχήμα (Γ.14)** και από τις αντίστοιχες φωτογραφίες **(Σχήματα (Γ.3, Γ.4))**, δείχνουν ότι : κατά την πρώτη ώρα παρατηρείται μεγάλη αύξηση του ύψους των δισκίων (2,6 φορές από το αρχικό ύψος) στην συνέχεια η μεταβολή των δισκίων κατά άξονα αυξάνεται βαθμιαία φτάνοντας μέχρι ≈ 4 φορές από το αρχικό ύψος μετά από 8 ώρες. Από την άλλη πλευρά, η διάμετρος αυξάνεται ≈ 1,2 φορές στην πρώτη ώρα και στη συνέχεια παρουσιάζει μικρή αύξηση καθ' όλη την διάρκεια του πειράματος φτάνοντας ≈ 1,5 φορές μεγαλύτερη από την αρχική.

Τα χαρακτηριστικά των δισκίων Polyox εμφανίζονται στα **(Σχήματα (Γ.5, Γ.6 και Γ.15))**. Η διόγκωση των δισκίων Polyox κατά άξονα παρουσιάζει τρεις φάσεις : η πρώτη διαρκεί 0-30 λεπτά στην οποία παρουσιάζεται μεγάλη αύξηση του ύψους τους, η δεύτερη είναι από 30-360 λεπτά στην οποία παρουσιάζεται αύξηση του ύψους τους αλλά με μικρότερο ρυθμό και, τέλος μετά από 360 λεπτά παρατηρείται μείωση του ύψους τους. Μετά από τα 360 λεπτά δεν ήταν δυνατή η μέτρηση του ύψους των δισκίων διότι αλλοιώθηκε το σχήμα τους. Η διόγκωση των δισκίων Polyox

Digitized by Birzeit University Library

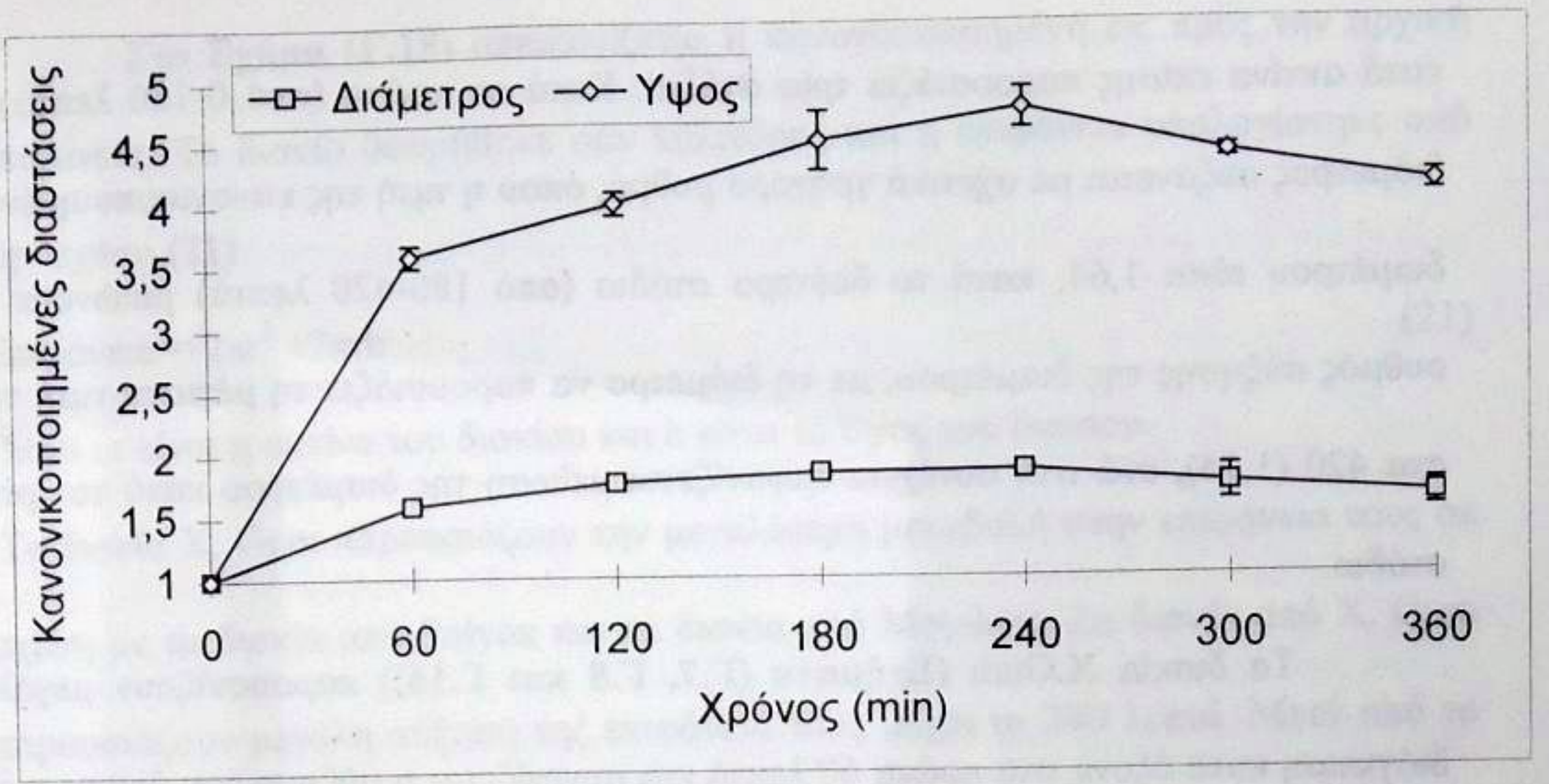


Σχήμα Γ.14 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της κανονικοποιημένης τιμή του ύψους και της διαμέτρου δισκίων της συνταγής Metolose, σε σχέση με το χρόνο.

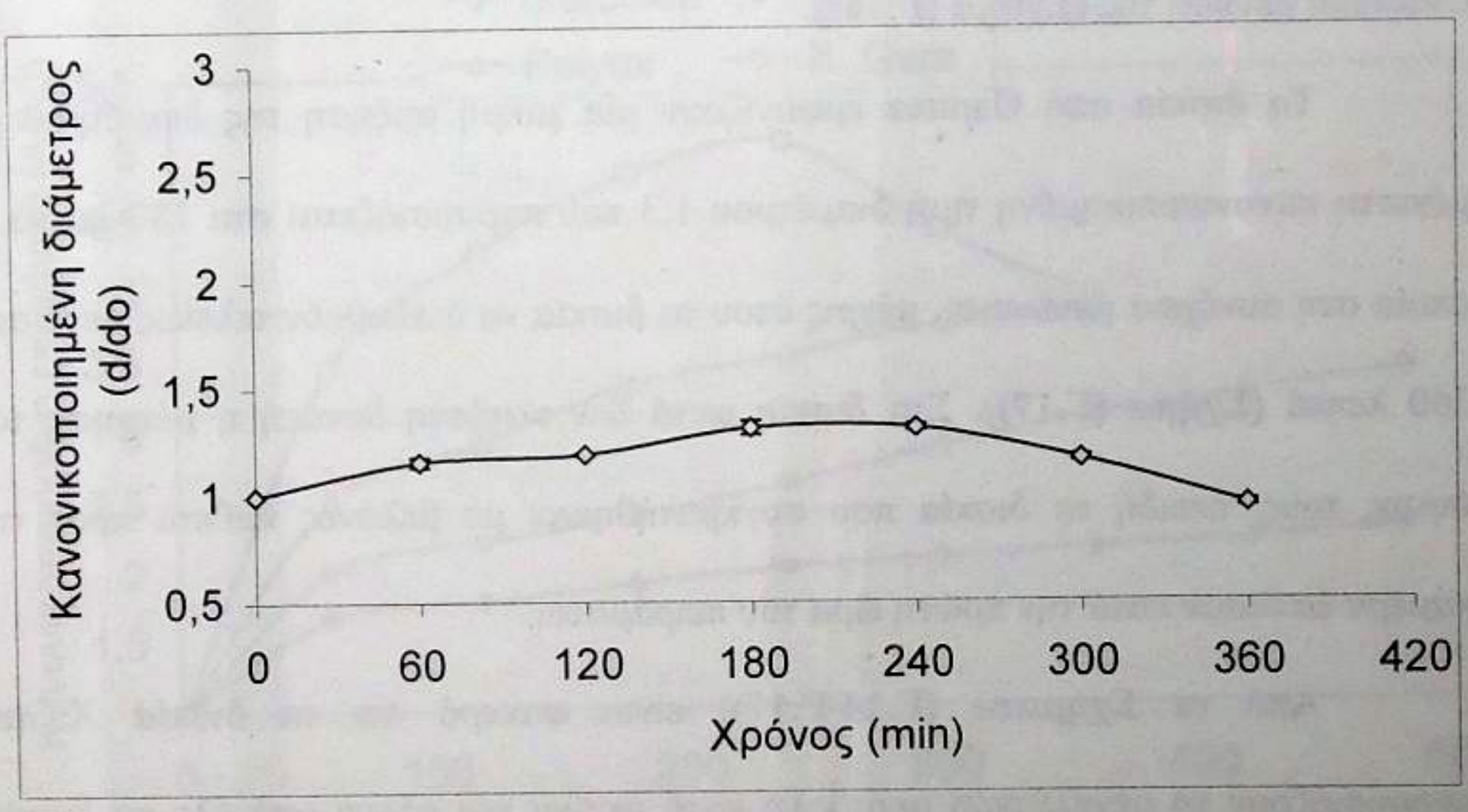


Σχήμα Γ.15 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της κανονικοποιημένης τιμή του ύψους και της διαμέτρου δισκίων της συνταγής Polyox, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.16 :Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της κανονικοποιημένης τιμή του ύψους και της διαμέτρου δισκίων της συνταγής X.Gum, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.17 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της κανονικοποιημένης τιμή του ύψους και της διαμέτρου δισκίων της συνταγής Gantrez, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

κατά ακτίνα επίσης παρουσιάζει τρία στάδια. Κατά το πρώτο (από 0-180 λεπτά) η διάμετρος αυξάνεται με σχετικά γρήγορο ρυθμό, όπου η τιμή της κανονικοποιημένης διαμέτρου είναι 1,64, κατά το δεύτερο στάδιο (από 180-420 λεπτά) μειώνεται ο ρυθμός αύξησης της διαμέτρου, με τη διάμετρο να παρουσιάζει τη μέγιστη τιμή της στα 420 (1,74), ενώ στη συνέχεια εμφανίζεται μείωση της διαμέτρου κατά το τρίτο στάδιο.

Τα δισκία X.Gum **(Σχήματα (Γ.7, Γ.8 και Γ.16))** παρουσιάζουν μεγάλη διόγκωση κατά άξονα στα πρώτα 60 λεπτά και συνεχίζεται η αύξηση του ύψους τους μέχρι τα 240 λεπτά, όπου η κανονικοποιημένη τιμή του φτάνει το μέγιστο (4,74). Μετά από αυτό το σημείο το ύψος τους αρχίζει να μειώνεται. Η διάμετρός τους αυξάνεται μέχρι τα 240 λεπτά όπου είναι η μέγιστη τιμή, ενώ κατόπιν ακολουθεί σταδιακά μείωση της **(Σχήμα (Γ.16))**.

Τα δισκία από Gantrez εμφανίζουν μία μικρή αύξηση της διαμέτρου με μέγιστη κανονικοποιημένη τιμή διαμέτρου 1,3 που παρουσιάζεται στα 180 λεπτά, η οποία στη συνέχεια μειώνεται, μέχρις ότου τα δισκία να διαλυθούν τελείως μετά από 360 λεπτά **(Σχήμα (Γ.17))**. Στα δισκία αυτά δεν κατέστη δυνατή η μέτρηση του ύψους τους, επειδή τα δισκία που συγκρατήθηκαν με βελόνες κάθετα προς την κάμερα έσπασαν κατά την πρώτη ώρα του πειράματος.

Από τα **Σχήματα (Γ.14-Γ.17))** είναι φανερό ότι τα δισκία X.Gum παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη μεταβολή κατά ακτίνα και άξονα από όλα τα δισκία. Παρατηρείται ακόμη ότι η αύξηση σε ύψος των δισκίων από Metolose και Polyox είναι παρόμοια για τα πρώτα 180 λεπτά. Στην συνέχεια τα δισκία Polyox παρουσιάζουν μικρότερη μεταβολή του ύψους. Τα δισκία Polyox εμφανίζουν αύξηση ύψους ταχύτερα από τα δισκία Metolose καθ' όλη τη διάρκεια των 480 λεπτών.

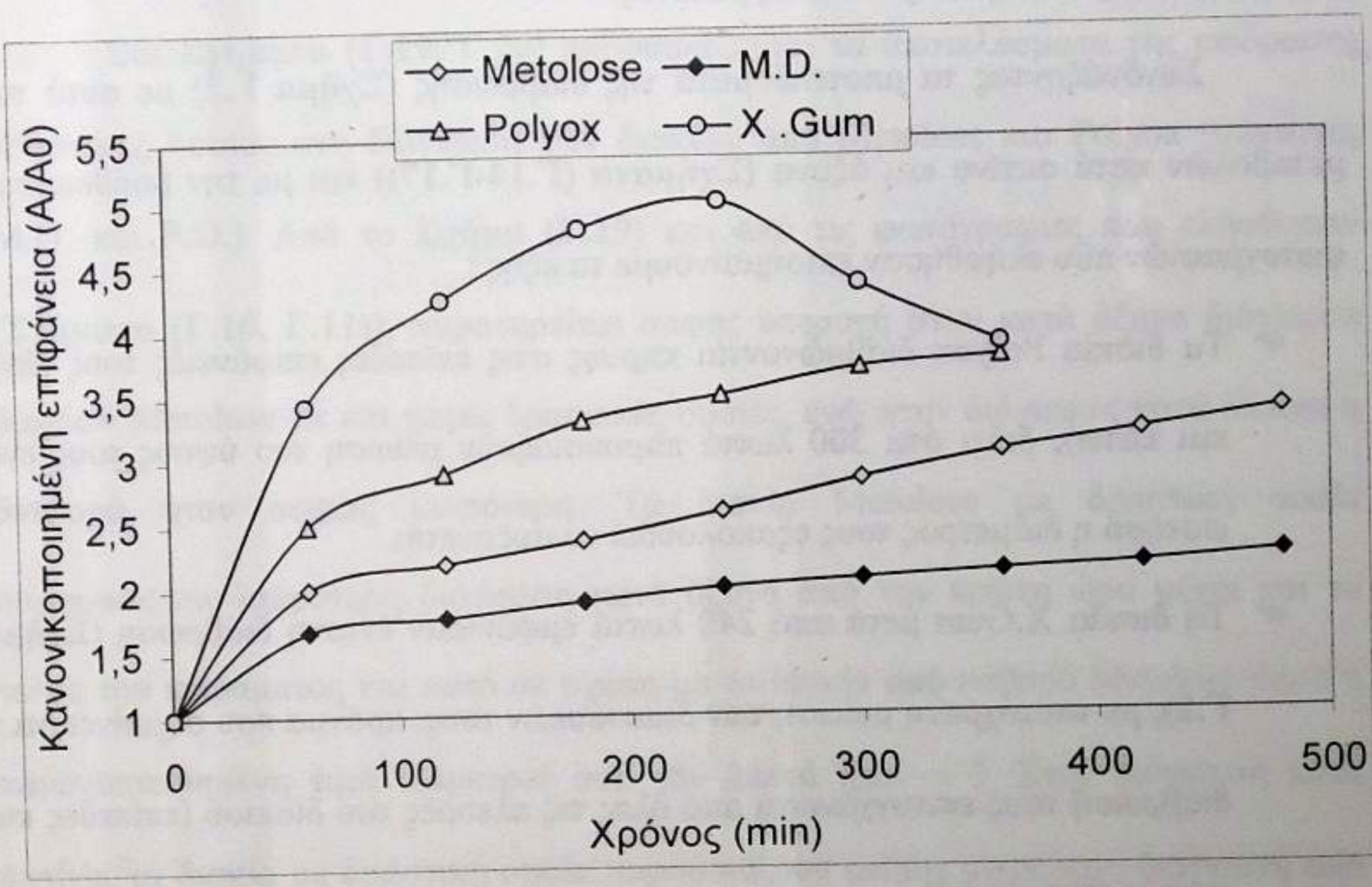
Digitized by Birzeit University Library

Στο **Σχήμα (Γ.18)** απεικονίζεται η κανονικοποιημένη ως προς την αρχική επιφάνεια. Το δισκίο θεωρήθηκε σαν κύλινδρος και η επιφάνεια υπολογίστηκε από την **σχέση (21)**.

$$\text{Επιφάνεια} = 2\pi r^2 + 2\pi rh \qquad (21)$$

Όπου : r είναι η ακτίνα του δισκίου και h είναι το ύψος του δισκίου.

Τα δισκία X. Gum παρουσιάζουν την μεγαλύτερη μεταβολή στην επιφάνεια τους σε σχέση με τα δισκία από Polyox και τα δισκία από Metolose. Τα δισκία από X. Gum παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση της επιφάνειά τους μέχρι τα 240 λεπτά. Μετά από το διάστημα αυτό παρατηρείται σημαντική μείωση της επιφάνειά τους. Τα δισκία Polyox παρουσιάζουν συνεχή αύξηση της επιφάνειάς τους μέχρι τα 360 λεπτά. Μετά από αυτό το διάστημα δεν ήταν δυνατή η μέτρηση του ύψους των δισκίων αυτών.



Σχήμα Γ.18 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της κανονικοποιημένης τιμή της επιφάνειας δισκίων των συνταγών Metolose, Polyox, X.Gum, Gantrez και M.D., σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

Τα δισκία Metolose παρουσιάζουν την μικρότερη αύξηση της επιφάνειά τους σε σχέση με τα άλλα δισκία. Η αύξηση της επιφάνειά των δισκίων Metolose συνεχίζεται μέχρι και το τέλος του πειράματος.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν την μεγαλύτερη διόγκωση που παρουσιάζουν τα δισκία X. Gum σε σχέση με τα δισκία από τα Polyox και Metolose. Ακολουθούν τα δισκία από Polyox και τέλος τα δισκία από Metolose. Επίσης παρατηρείται ότι η ενσωμάτωση της Δικλοφαινάκης στα δισκία Metolose μειώνει την επιφάνεια των δισκίων. Στο σχήμα δεν παρατίθενται τα αποτελέσματα για τα δισκία της συνταγής P.D. γιατί όπως αναφέρθηκε προηγουμένως μετά από 3 ώρες τα δισκία απέκτησαν πολύ χαλαρή δομή, λόγω της γρήγορης διόγκωσης τους και δεν ήταν δυνατή η συγκράτησή τους πάνω τις βελόνες.

Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα της διάβρωσης **(Σχήμα Γ.2)** με αυτά των μεταβολών κατά ακτίνα και άξονα **(Σχήματα (Γ.14-Γ.17))** και με την βοήθεια των φωτογραφιών που ελήφθησαν επισημαίνουμε τα εξής :

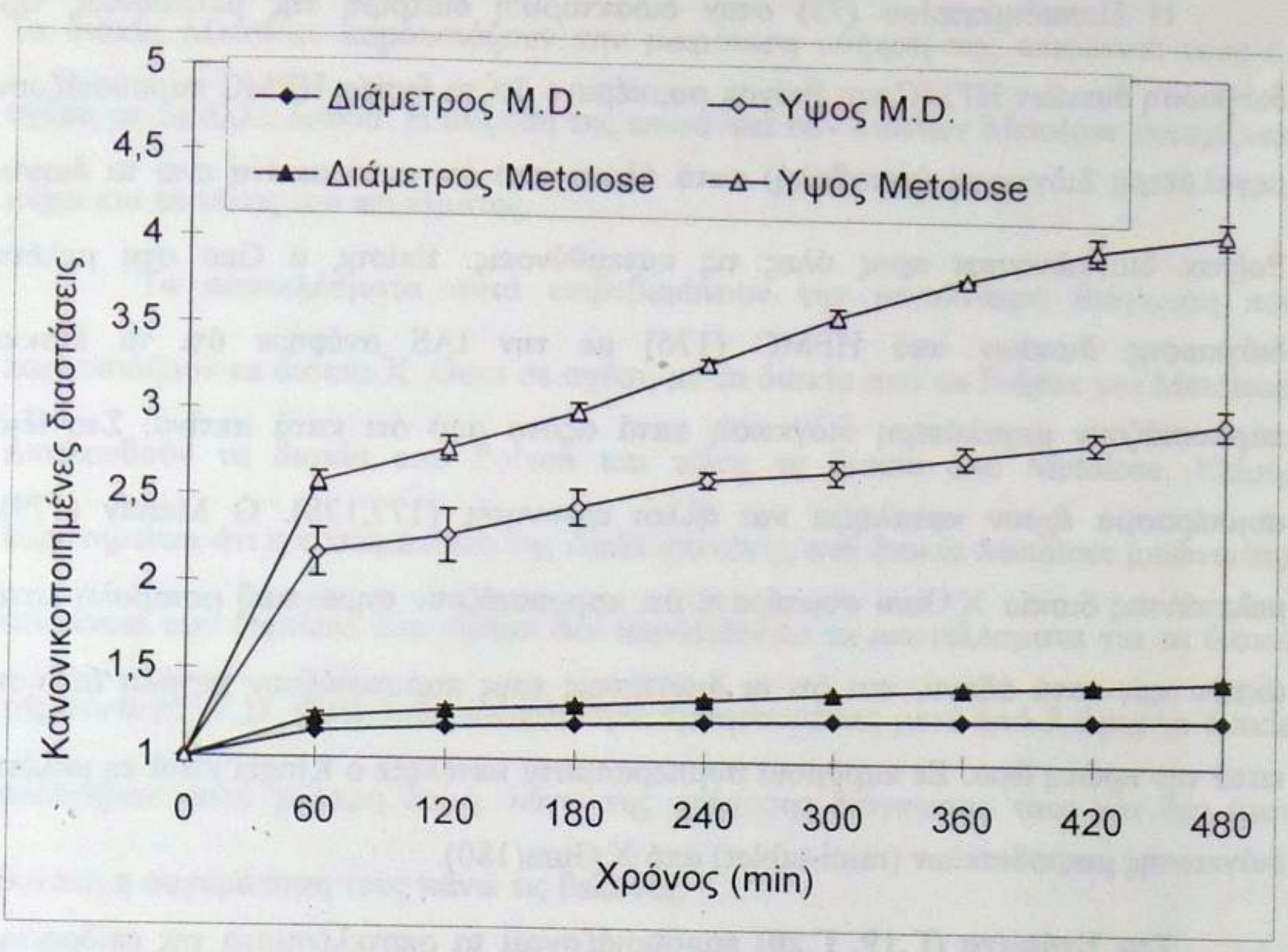
- ☞ Τα δισκία Polyox διαβρώνονται κυρίως στις επίπεδες επιφάνειές τους (άνω και κάτω), διότι στα 300 λεπτά παρουσιάζουν μείωση του ύψους τους ενώ ωστόσο η διάμετρος τους εξακολουθεί να αυξάνεται.
- ☞ Τα δισκία X.Gum μετά από 240 λεπτά εμφάνισαν έντονη διάβρωση **(Σχήμα Γ.2)**, με ταυτόχρονη μείωση των διαστάσεών τους, πράγμα που σημαίνει ότι η διάβρωσή τους επιτυγχάνεται από όλες τις πλευρές του δισκίου (επίπεδες και κυρτές επιφάνειες).
- ☞ Τα δισκία Metolose εμφανίζουν πολύ μικρή διάβρωση, οι διαστάσεις τους αυξάνονται καθ' όλη την διάρκεια του πειράματος. Η παρατήρηση αυτή οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο ρυθμός διόγκωσης των δισκίων Metolose είναι μεγαλύτερος από τον ρυθμό διάβρωσής τους.

Digitized by Birzeit University Library

Η Παπαδημητρίου (73) στην διδακτορική διατριβή της μελετώντας την διόγκωση δισκίων HPMC και Polyox συμπέρανε ότι τα δισκία HPMC παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση (μεταβολή) κατά άξονα από ότι κατά ακτίνα ενώ τα δισκία Polyox διογκώνονται προς όλες τις κατευθύνσεις. Επίσης ο Gao στη μελέτη διόγκωσης δισκίων από HPMC (176) με την IAS ανέφερε ότι τα δισκία παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση κατά άξονα από ότι κατά ακτίνα. Στο ίδιο συμπέρασμα έχουν καταλήξει και άλλοι ερευνητές (177,178). Ο Mundy (179), μελετώντας δισκία X.Gum συμπέρανε ότι παρουσιάζουν σημαντική μεταβολή κατά ακτίνα και κατά άξονα, και ότι οι διαστάσεις τους παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση κατά την πρώτη ώρα. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέλεξε ο Kinget κατά τη μελέτη διόγκωσης μικροδισκίων (mini-tablet) από X.Gum(180).

Στα **Σχήματα (Γ.19, Γ.20)** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της επίδρασης δραστικής ουσίας στη διόγκωση των δισκίων από Metolose και Polyox (συνταγές M.D. και P.D.). Από το **Σχήμα (Γ.19)** και από τις φωτογραφίες που ελήφθησαν **(Σχήματα (Γ.10, Γ.11))**, παρατηρείται σαφής υπεροχή στην κατά άξονα διόγκωση δισκίων Metolose με και χωρίς δραστικές ουσίες, ενώ στην διόγκωση κατά ακτίνα η διαφορά ήταν σαφώς μικρότερη. Τα δισκία Metolose με δραστική ουσία παρουσιάζουν μικρότερη διόγκωση κατά άξονα από την πρώτη ώρα μέχρι και το τέλος του πειράματος και αυτό σε σχέση με τα δισκία από καθαρό Metolose όπου η κανονικοποιημένη τιμή διάμετρος στα 480 λεπτά ήταν ≈ 3. Στην διόγκωση κατά ακτίνα, τα δισκία με δραστική ουσία παρουσιάζουν επίσης μικρότερη διόγκωση από τα δισκία χωρίς δραστική ουσία για τη διάρκεια των 480 λεπτών του πειράματος, με την διαφορά ότι μέχρι τα 180 λεπτά να μην είναι στατιστικά σημαντική. Στην συνέχεια, η διαφορά γίνεται σημαντική στατιστικά.

Digitized by Birzeit University Library



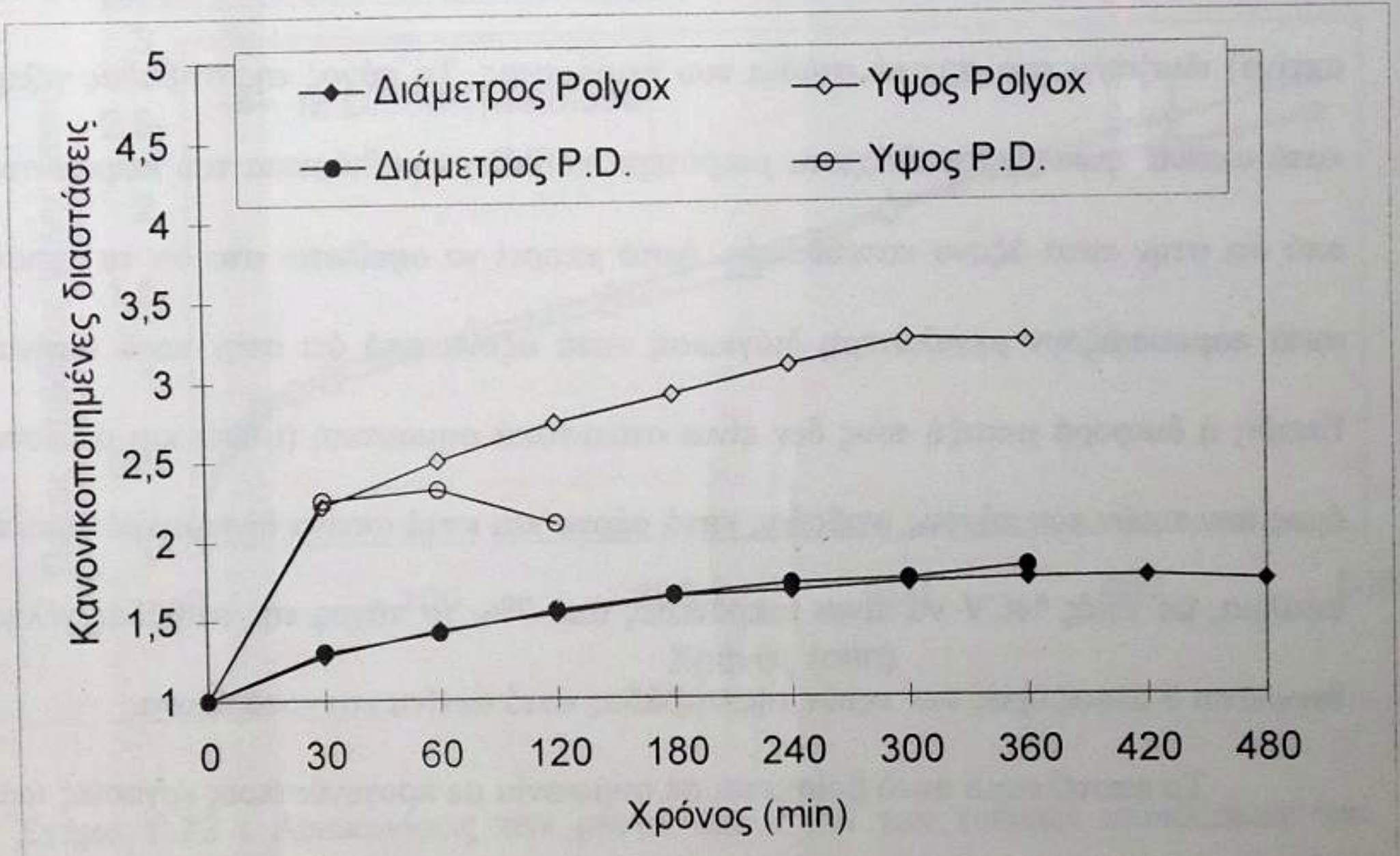
Σχήμα Γ.19 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της κανονικοποιημένης τιμή του πάχους και της διαμέτρου δισκίων των συνταγών Metolose και M.D. σε σχέση με το χρόνο.

Αυτό εξηγείται ως εξής : η παρουσία άλλων υλικών εκτός του πολυμερούς όπως το φάρμακο η έκδοχα, διαφοροποιεί αφ'ενός μεν την ωσμωτική πίεση που αναπτύσσεται στο σύστημα δισκίο-υγρό διάλυσης, αφ'ετέρου δε το ιξώδες της περιφερειακής γέλης του δισκίου κατά τη διάρκεια προσρόφησης νερού ή βιολογικού υγρού από αυτό (διαδικασία δυναμικής διόγκωσης). Στα αρχικά στάδια η πίεση αυτή είναι μεγάλη, με αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση της τιμής της % διόγκωσης. Την τιμή αυτή τείνει να πλησιάσει το δισκίο από καθαρό πολυμερές. Όταν ολοκληρωθεί η διαδικασία προσρόφησης νερού ή βιολογικού υγρού από το δισκίο, (διαδικασία που εξαρτάται από τη χωρητικότητα σε υγρό διάλυσης του πολυμερούς στο δισκίο) τότε : 1) η ωσμωτική πίεση ελαττώνεται και 2) είναι δυνατόν στο χρονικό διάστημα που ολοκληρώθηκε η διαδικασία προσρόφησης να παρατηρηθεί διάβρωση της μήτρας, με

Digitized by Birzeit University Library

τελικό αποτέλεσμα την μείωση της τιμής της % διόγκωσης και των διαστάσεων του δισκίου (73,181).

Στα δισκία από Polyox, η παρουσία της δραστικής ουσίας δεν είχε μεγάλη επίδραση στην κατά ακτίνα διόγκωση, ενώ η διόγκωση των δισκίων με δραστική ουσία κατά άξονα ήταν διαφορετική. Τα δισκία από την συνταγή P.D. παρουσίασαν αύξηση στο ύψος τους στα πρώτα 120 λεπτά. Στην συνέχεια παρατηρήθηκε μείωση του ύψους τους. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το πάχος των δισκίων μετρήθηκε μόνο μέχρι 3 ώρες διότι μετά από 3 ώρες τα δισκία απέκτησαν πολύ χαλαρή δομή, λόγω της γρήγορης διόγκωσης τους και δεν ήταν δυνατή η συγκράτησή τους πάνω τις βελόνες. Μία άλλη παρατήρηση είναι ότι τα δισκία με δραστική ουσία διασπάστηκαν κατά την διάρκεια της περιόδου 420-480 λεπτών, ενώ στα δισκία χωρίς την δραστική ουσία η διάσπαση των δισκίων έγινε μεταξύ 480-540 λεπτών.



Σχήμα Γ.20 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της κανονικοποιημένης τιμή του πάχους και της διαμέτρου δισκίων των συνταγών Polyox.και P.D., σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

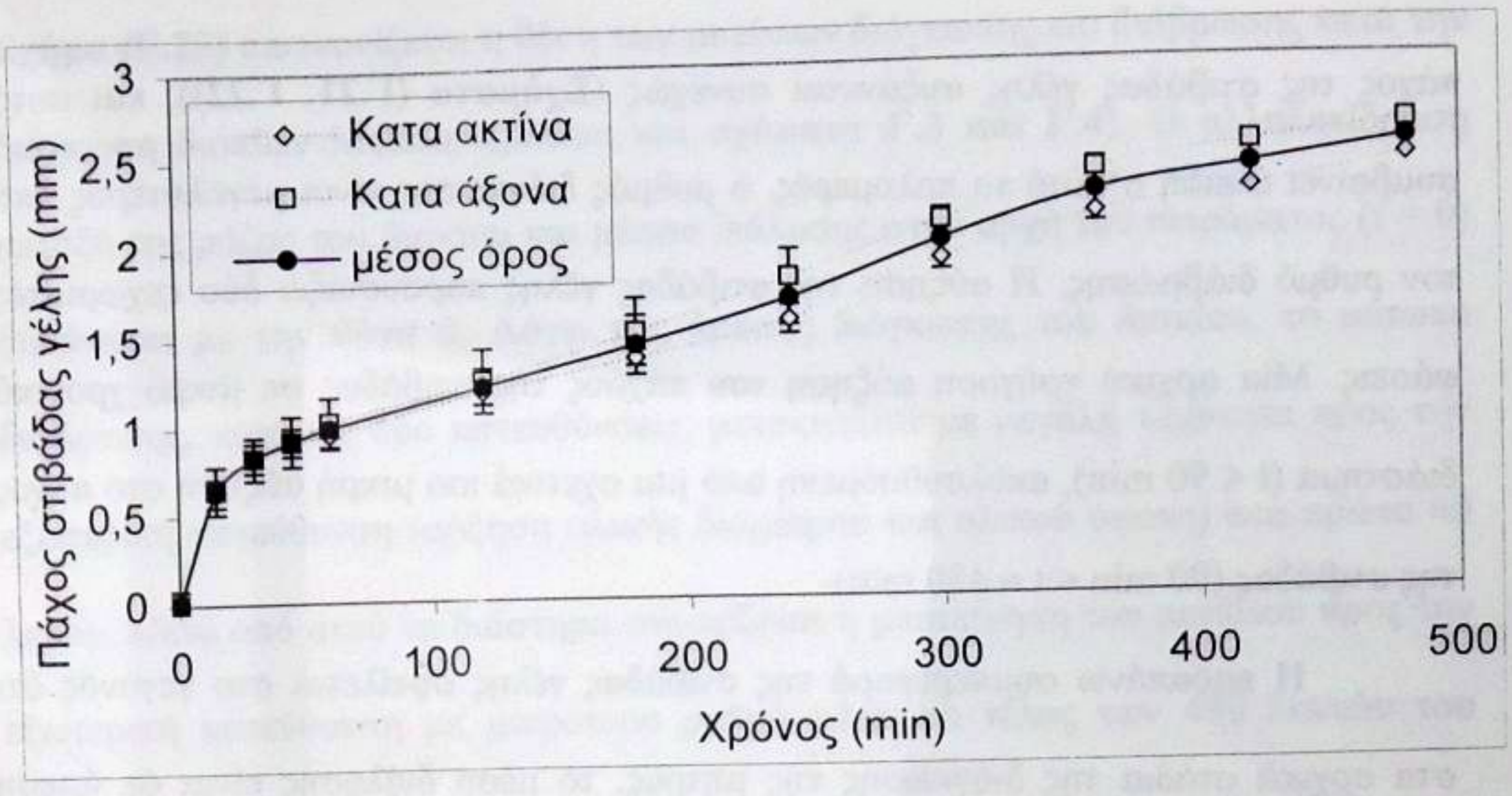
24.2.2. Μελέτη του πάχους της στιβάδας γέλης και της θέσης των μετώπων (διόγκωσης, διάβρωσης και διάχυσης) με το IAS

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε για τα δισκία από Metolose, Polyox και M.D., για τα οποία ήταν δυνατή η μέτρηση του πάχους της στιβάδας γέλης. Στα δισκία από την συνταγή P.D ήταν δυνατή η μέτρηση της στιβάδας γέλης μόνο στις πρώτες δύο ώρες, διότι μετά από αυτό το διάστημα τα όρια της στιβάδας γέλης δεν ήταν σαφή. Τα αποτελέσματα της μελέτης δίνονται στα **Σχήματα (Γ.21-Γ.28)**. Κάθε σημείο στις καμπύλες είναι ο μέσος όρος τριών επαναληπτικών μετρήσεων. Η πειραματική απόκλιση των μετρήσεων ήταν μικρή, με τιμές %CV γενικά μικρότερες του 5%.

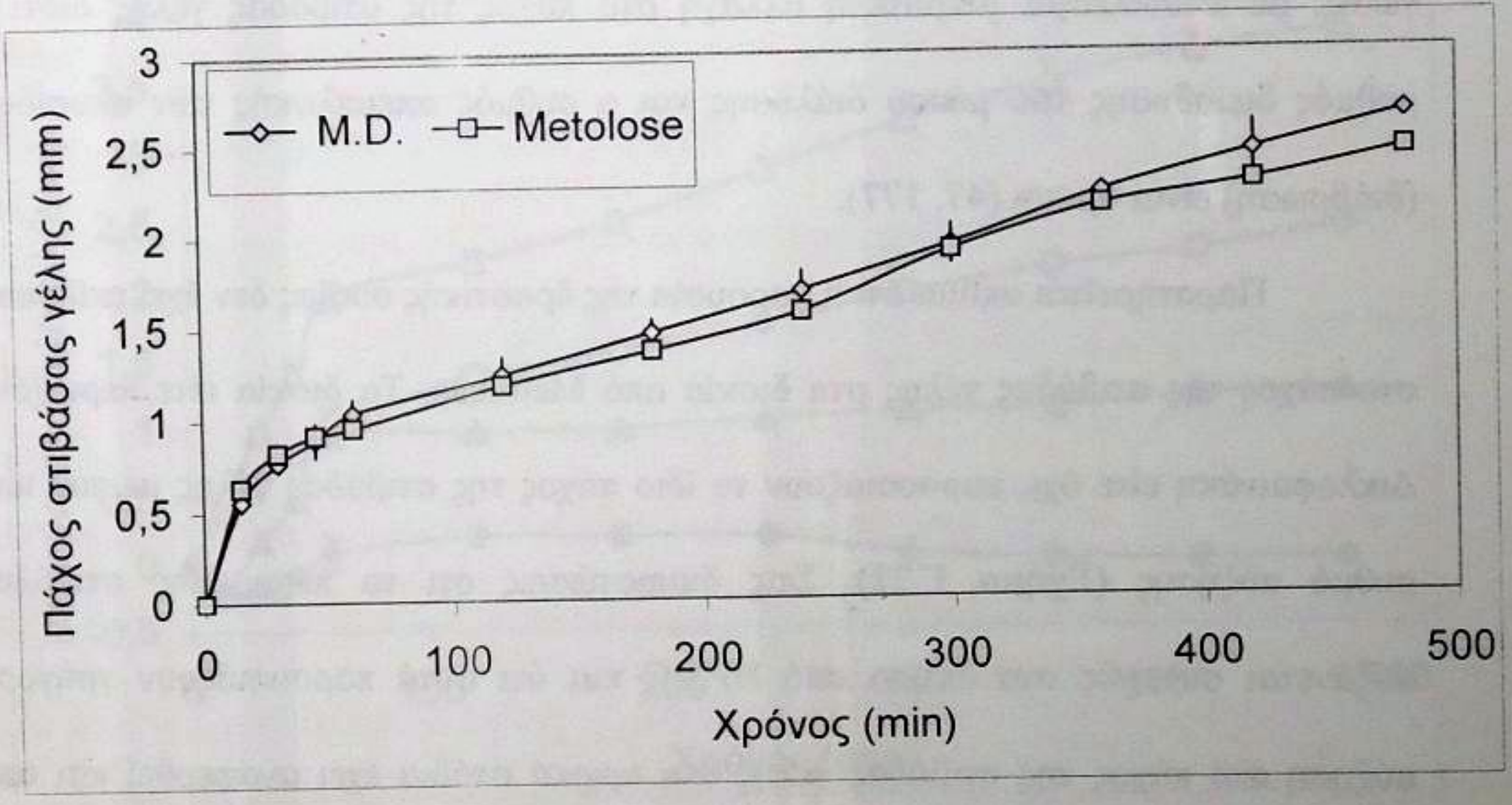
Το πάχος της στιβάδας γέλης για δισκία Metolose υπολογίστηκε σε συνάρτηση με το χρόνο και απεικονίζεται στο **Σχήμα (Γ.21)**. Μικρή διαφορά του πάχους της στιβάδας γέλης παρατηρείται ανάμεσα στις δύο κατευθύνσεις (άξονα και ακτίνα) ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια του πειράματος. Το πάχος της στιβάδας γέλης κατά ακτίνα εμφανίζεται ελάχιστα μικρότερο καθ'όλη την διάρκεια του πειράματος από ότι στην κατά άξονα κατεύθυνση. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι τα δισκία αυτά παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση κατά άξονα από ότι στην κατά ακτίνα. Επειδή η διαφορά μεταξύ τους δεν είναι στατιστικά σημαντική (t-test) και ο μέσος όρος των τιμών του πάχους στιβάδας κατά άξονα και κατά ακτίνα δίνει μικρό τυπικό σφάλμα, με τιμές %CV να είναι μικρότερες από 7%, το πάχος της στιβάδας γέλης θεωρείται ο μέσος όρος των τιμών της στιβάδας κατά ακτίνα και κατά άξονα.

Το αποτέλεσμα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με προγενέστερες εργασίες των Melia (182) και συνεργατών και P.Gao (183) και συνεργατών, οι οποίοι έχουν βρει ότι το ίδιο πάχος στιβάδας γέλης να σχηματίζεται και στις δύο κατευθύνσεις (άξονας και ακτίνα) κατά την διόγκωση δισκίων από HPMC. Παρατηρείται επίσης ότι το

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.21 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων του πάχους της στιβάδας γέλης κατά ακτίνα και άξονα δισκίων της συνταγής Metolose, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.22 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων του πάχους της στιβάδας γέλης δισκίων των συνταγών Metolose και M.D., σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

πάχος της στιβάδας γέλης αυξάνεται συνεχώς (**Σχήματα (Γ.21, Γ.22)**), και αυτό συμβαίνει επειδή σ'αυτό το πολυμερές, ο ρυθμός διόγκωσης είναι μεγαλύτερος από τον ρυθμό διάβρωσης. Η αύξηση της στιβάδας γέλης παρουσιάζει δύο ξεχωριστές φάσεις. Μία αρχική γρήγορη αύξηση του πάχους της στιβάδας σε μικρό χρονικό διάστημα ($t < 90$ min), ακολουθούμενη από μία σχετικά πιο μικρή αύξηση στο πάχος της στιβάδας ($90 \text{ min} < t \approx 480 \text{ min}$).

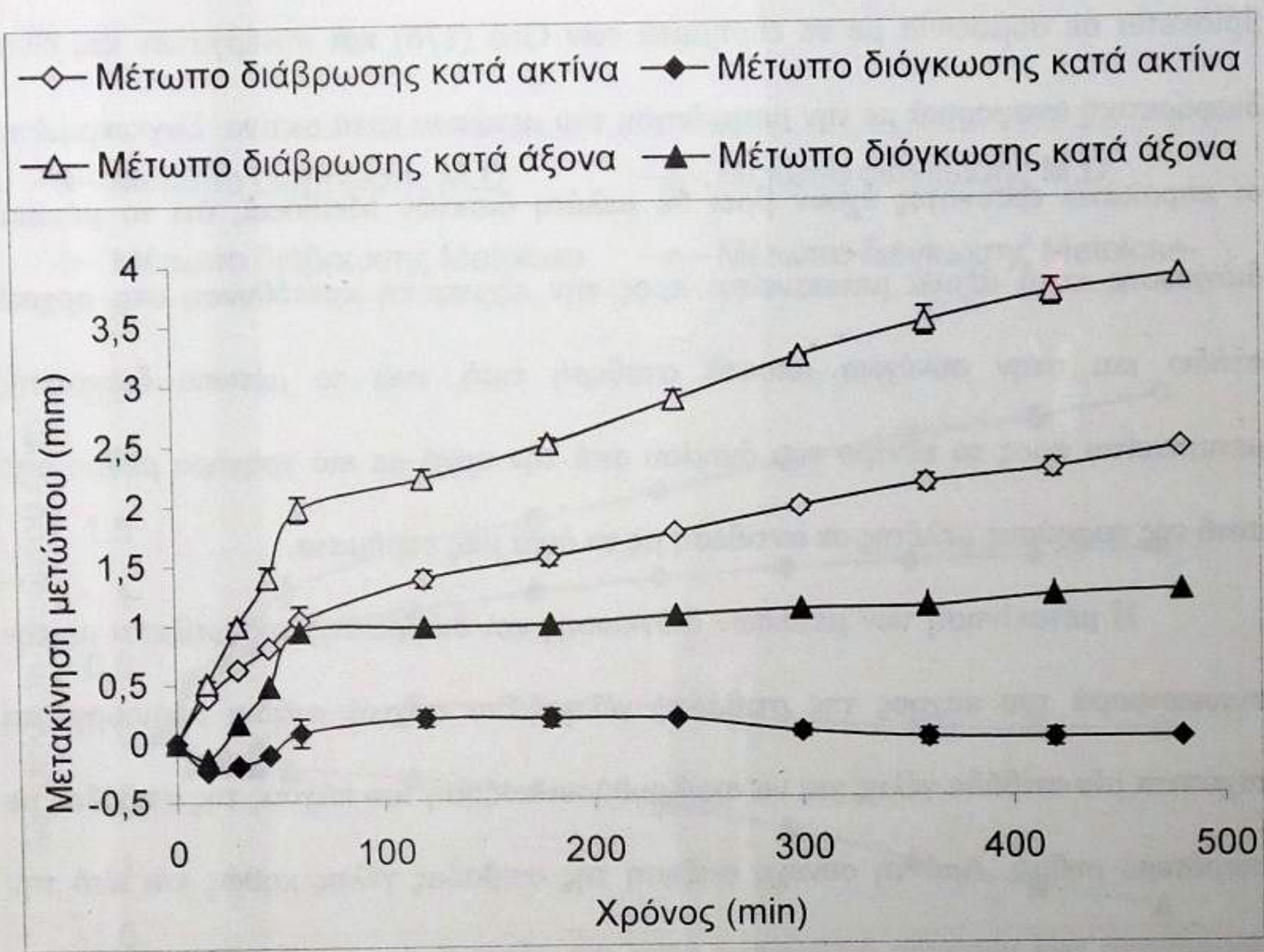
Η παραπάνω συμπεριφορά της στιβάδας γέλης οφείλεται στο γεγονός ότι στα αρχικά στάδια της διόγκωσης της μήτρας, το μέσο διάλυσης είναι σε άμεση επαφή με το πολυμερές με αποτέλεσμα να δημιουργείται γρήγορα ένα στρώμα γέλης γύρω από την μήτρα. Ακολουθεί μείωση του ρυθμού διείσδυσης του μέσου διάλυσης, λόγω αύξησης της απόστασης που πρέπει το υγρό να διανύσει εντός της μάζας της γέλης, με αποτέλεσμα μικρότερη αλλαγή στο πάχος της στιβάδας γέλης διότι ο ρυθμός διείσδυσης του μέσου διάλυσης και ο ρυθμός απεμπλοκής των αλυσίδων (διάβρωση) είναι όμοιοι (47, 177).

Παρατηρείται ακόμα ότι η παρουσία της δραστικής ουσίας δεν έχει επίδραση στο πάχος της στιβάδας γέλης στα δισκία από Metolose. Τα δισκία είτε περιέχουν Δικλοφαινάκη είτε όχι, παρουσιάζουν το ίδιο πάχος της στιβάδας γέλης με τον ίδιο ρυθμό αύξησης (**Σχήμα Γ.22**). Στις διαπιστώσεις ότι το πάχος της στιβάδας αυξάνεται συνεχώς στα δισκία από HPMC και ότι αυτά παρουσιάζουν γρήγορη αύξηση στο πάχος της στιβάδας γέλης στα αρχικά στάδια έχει αναφερθεί και από άλλους ερευνητές(176, 184. 185).

Η πληρέστερη εξήγηση της συμπεριφοράς της διόγκωσης δισκίων συνάγεται και από την ανάλυση των κινήσεων των μετώπων διόγκωσης και διάβρωσης. Το μέτωπο διόγκωσης ορίζεται σαν η διεπιφάνεια υαλώδους-ελαστικού πολυμερούς και το μέτωπο διάβρωσης σαν η διεπιφάνεια διογκωμένου πολυμερούς-διαλύτη. Στο

Digitized by Birzeit University Library

Σχήμα (Γ.23) απεικονίζεται η θέση των μετώπων διόγκωσης και διάβρωσης κατά την διόγκωση δισκίων Metolose(βλέπει και **σχήματα Γ.3 και Γ.4**). Η αλληλεπίδραση μεταξύ της μάζας του δισκίου και μέσου διάλυσης στην αρχή του πειράματος (t = 0) δηλώνεται με την θέση 0. Λόγω της άμεσης διόγκωσης του δισκίου, το μέτωπο διάβρωσης, κατά τις δύο κατευθύνσεις, μετακινείται με μεγάλη ταχύτητα προς την εξωτερική κατεύθυνση (αύξηση ολικής διαμέτρου και ολικού ύψους) στα πρώτα 60 λεπτά. Μετά από αυτό το διάστημα συνεχίζεται η μετακίνηση του μετώπου προς την εξωτερική κατεύθυνση με μικρότερο ρυθμό μέχρι το τέλος των 480 λεπτών του πειράματος. Το μέτωπο



Σχήμα Γ.23 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της θέσης των μετώπων διόγκωσης και διάβρωσης κατά ακτίνα και κατά άξονα δισκίων της συνταγής Metolose, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

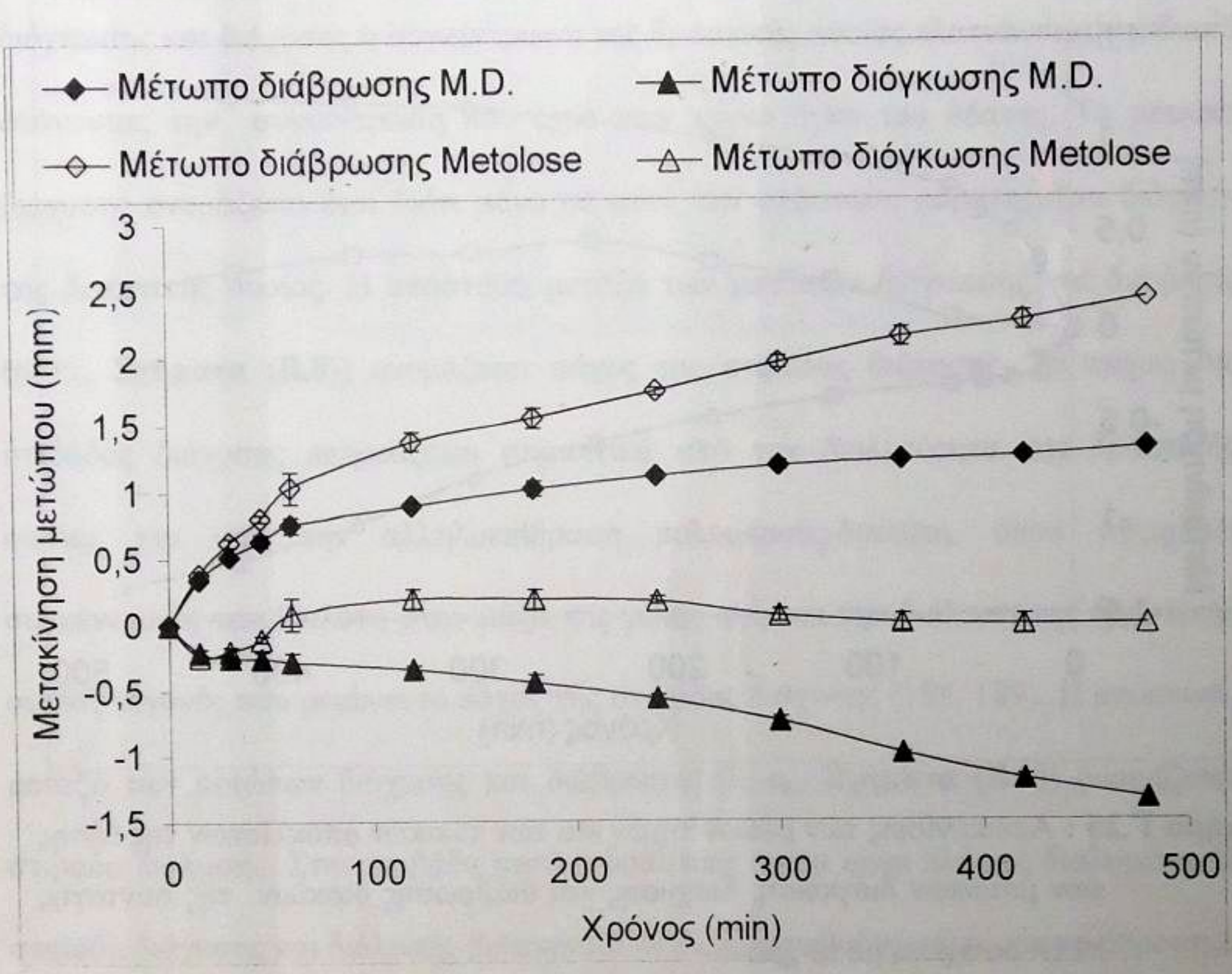
διόγκωσης κατά ακτίνα παρουσιάζει μία μικρή μετακίνηση προς την εξωτερική κατεύθυνση στα πρώτα 120 λεπτά, στην συνέχεια μετακινείται προς το κέντρο του δισκίου, ενώ το μέτωπο διόγκωσης κατά άξονα παρουσιάζει γρήγορη μετακίνηση προς την εξωτερική κατεύθυνση στα πρώτα 60 λεπτά μετά από αυτό το διάστημα παρουσιάζει περίπου σταθερές τιμές. Η μετακίνηση των μετώπων διόγκωσης και διάβρωσης είναι διαφορετική και ταυτόχρονα η διαφορά θέσης των μετώπων στατιστικά σημαντική. Αυτή η διαφορά εξηγείται γιατί τα δισκία Metolose διογκώνονται κυρίως κατά άξονα (176).

Η περιγραφείσα συμπεριφορά του μετώπου διόγκωσης κατά άξονα βρίσκεται σε συμφωνία με τα ευρήματα των Gao (176) και συνεργατών και είναι διαφορετική αναφορικά με την μετακίνηση του μετώπου κατά ακτίνα. Συγκεκριμένα, οι παραπάνω ερευνητές έχουν βρει σε μελέτη δισκίων Methocel, ότι το μέτωπο διόγκωσης κατά άξονα μετακινείται προς την εξωτερική κατεύθυνση στα αρχικά στάδια και στην συνέχεια αποκτά σταθερή τιμή, ενώ το μέτωπο διόγκωσης μετακινείται προς το κέντρο του δισκίου από την αρχή με πιο γρήγορο ρυθμό από αυτό της παρούσας μελέτης σε αντίθεση με τα δικά μας ευρήματα.

Η μετακίνηση των μετώπων διόγκωσης και διάβρωσης συσχετίζεται με την συμπεριφορά του πάχους της στιβάδας γέλης. Στα αρχικά στάδια δημιουργείται ταχύτατα μία στιβάδα γέλης για να ακολουθήσει αύξηση του πάχους της στιβάδας με μικρότερο ρυθμό. Από τη συνεχή αύξηση της στιβάδας γέλης καθώς και από την μετακίνηση του μετώπου διάβρωσης προς την εξωτερική κατεύθυνση καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος συνάγεται ότι ο ρυθμός διόγκωσης των δισκίων Metolose είναι μεγαλύτερος από το ρυθμό διάβρωσης τους. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τα αποτελέσματα της μελέτης διάβρωσης δισκίων **(Σχήμα Γ.2)** όπου τα δισκία από Metolose παρουσιάζουν πολύ μικρή διάβρωση μετά από 8 ώρες.

Digitized by Birzeit University Library

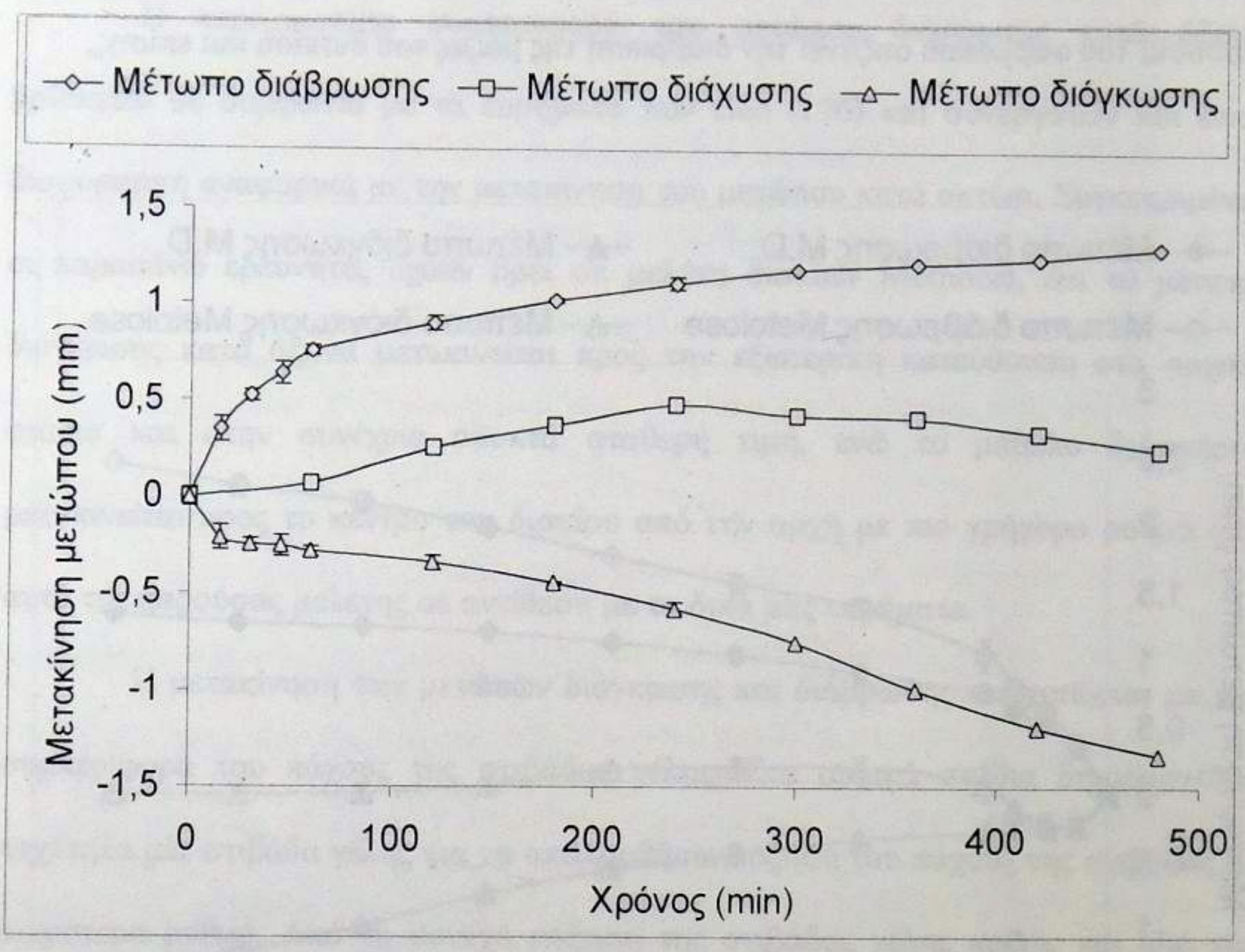
Η παρουσία της δραστικής ουσίας (Δικλοφαινάκη) επηρεάζει τη θέση και το ρυθμό μετακίνησης των μετώπων διόγκωσης και διάβρωσης στα δισκία από Metolose **(Σχήματα (Γ.24-Γ.26)**, βλέπει και **σχήματα (Γ.3, Γ.4,.Γ.10 και Γ.11))**. Το μέτωπο διάβρωσης στα δισκία είτε που περιέχουν Δικλοφαινάκη είτε όχι, παρουσιάζει παρόμοιες τιμές στα πρώτα 45 λεπτά ενώ στη συνέχεια μετακινείται προς την εξωτερική κατεύθυνση με μικρότερο ρυθμό στα δισκία με Δικλοφαινάκη. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι τα δισκία με δραστική ουσία παρουσιάζουν μικρότερη διόγκωση κατά ακτίνα και άξονα από ότι τα δισκία χωρίς δραστική ουσία, διότι η παρουσία του φαρμάκου αυξάνει την διάβρωση της μάζας του δισκίου και επίσης,



Σχήμα Γ.24 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της θέσης των μετώπων διόγκωσης και διάβρωσης κατά ακτίνα δισκίων των συνταγών Metolose και M.D. σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

επειδή η ολική ποσότητα του πολυμερούς στο δισκίου με δραστική ουσία είναι μικρότερη σε σχέση με τα δισκία από πολυμερές μόνο. Το μέτωπο διόγκωσης των δισκίων με δραστική ουσία είχε τελείως διαφορετική συμπεριφορά από ότι τα δισκία χωρίς δραστική ουσία. Συγκεκριμένα, το μέτωπο διόγκωσης μετακινείται από την αρχή προς το κέντρο του δισκίου. Στα πρώτα 120 λεπτά ο ρυθμός μετακίνησης της είναι μικρός, ενώ μετά από αυτό το διάστημα η μετακίνησή της προς το κέντρο του δισκίου γίνεται με πιο γρήγορο ρυθμό **(Σχήμα Γ.24)**.



Σχήμα Γ.25 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της θέσης των μετώπων διόγκωση, διάχυσης και διάβρωσης δισκίων της συνταγής M.D. σε σχέση με το χρόνο

Στα δισκία Metolose με δραστική ουσία εμφανίζονται τα μέτωπα διάβρωσης, διάχυσης και διόγκωσης **(Σχήμα Γ.25)**. Το πάχος της στιβάδας διάχυσης ορίζεται ως η επιφάνεια της μήτρας (μεταξύ των μετώπων διόγκωσης και διάβρωσης) στην οποία

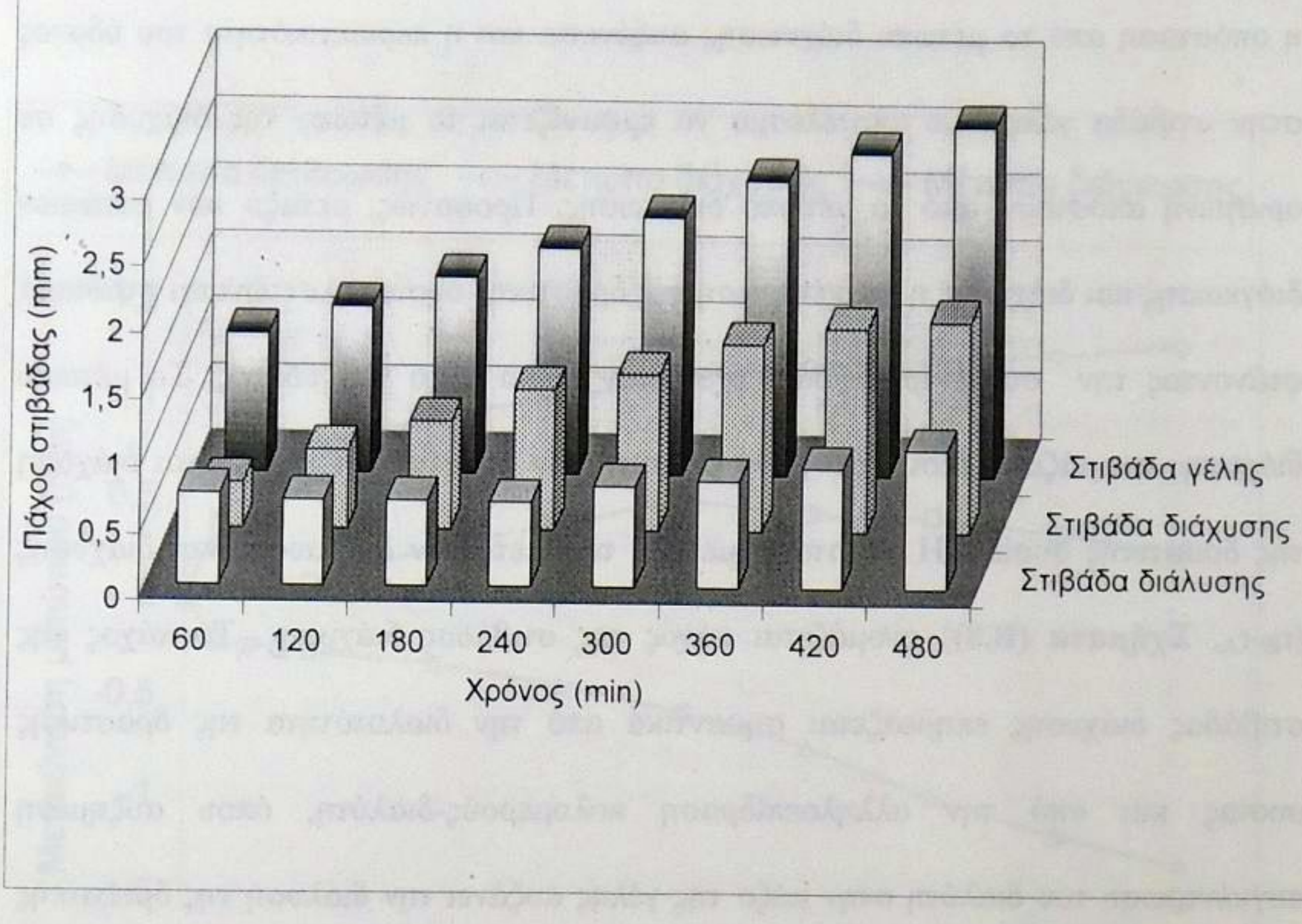
Digitized by Birzeit University Library

η δραστική ουσία δεν έχει διαλυθεί. Η εμφάνιση της στιβάδας διάχυσης εξηγείται ως εξής : η συγκέντρωση του ύδατος μέσα στην στιβάδα γέλης αυξάνεται σταδιακά από την εσωτερική πλευρά της στιβάδας όπου βρίσκεται το μέτωπο διόγκωσης προς την εξωτερική πλευρά της στιβάδας όπου βρίσκεται το μέτωπο διάβρωσης (186, 187). Κοντά στο μέτωπο διόγκωσης η ποσότητα του ύδατος δεν επαρκεί για να διαλύσει ολόκληρη την ποσότητα της δραστικής ουσίας, με αποτέλεσμα να συνυπάρχουν η διαλυμένη με την αδιάλυτη μορφή (ισορροπία κορεσμού) της ουσίας. Όσο αυξάνεται η απόσταση από το μέτωπο διόγκωσης αυξάνεται και η περιεκτικότητα του ύδατος στην στιβάδα γέλης, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται το μέτωπο της διάχυσης σε ορισμένη απόσταση από το μέτωπο διόγκωσης. Προφανώς, μεταξύ των μετώπων διόγκωσης και διάχυσης η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας ελαττώνεται σταδιακά φτάνοντας την συγκέντρωση που έχει στον κύριο όγκο του ύδατος. Το μέτωπο διάχυσης ονομάζεται έτσι διότι μόνο σε αυτή την απόσταση παρατηρείται διάχυση της δραστικής ουσίας. Η απόσταση μεταξύ των μετώπων διόγκωσης και διάχυσης (r_B-r_A, **Σχήματα (Β.8)**) ονομάζεται πάχος της στιβάδας διάχυσης. Το πάχος της στιβάδας διάχυσης επηρεάζεται σημαντικά από την διαλυτότητα της δραστικής ουσίας και από την αλληλοεπίδραση πολυμερούς-διαλύτη, όπου αυξημένη συγκέντρωση του διαλύτη στην μάζα της γέλης αυξάνει την διάλυση της δραστικής ουσίας γεγονός που μειώνει το πάχος της στιβάδας διάχυσης (188, 189). Η απόσταση μεταξύ των μετώπων διάχυσης και διάβρωσης (r_C-r_B, **Σχήματα (Β.8)**) ονομάζεται στιβάδα διάλυσης. Στην στιβάδα αυτή η δραστική ουσία είναι πλήρως διαλυμένη. Η στιβάδα διάχυσης και διάλυσης βρίσκονται εντός της στιβάδας γέλης και το άθροισμά τους ισούται με το πάχος της **(Σχήμα Γ.26)**.

Στην παρούσα μελέτη το μέτωπο διάχυσης σε δισκία Metolose μετακινείται από την αρχή του πειράματος προς την εξωτερική κατεύθυνση μέχρι τα 240 λεπτά,

Digitized by Birzeit University Library

στην συνέχεια σταθεροποιείται μέχρι τα 360 λεπτά και τέλος, στο διάστημα (360-480 λεπτά η κίνηση του μετώπου γίνεται προς το κέντρο του δισκίου. Η αλλαγή στην μετακίνηση του μετώπου διάχυσης οφείλεται στο ότι μετά από 240 λεπτά το μέτωπο διόγκωσης μετακινείται προς το κέντρο του δισκίου με πιο γρήγορο ρυθμό από ότι στα πρώτα 240 λεπτά. Εξαιτίας της εμφάνισης διαφορετικών ταχυτήτων στην



Σχήμα Γ.26 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών του πάχους των στιβάδων γέλης ,διάχυσης και διάλυσης δισκίων της συνταγής M.D. σε σχέση με το χρόνο.

μετακίνηση των μετώπων διόγκωσης, διάχυσης και διάβρωσης καθώς και των κατευθύνσεων τους, το πάχος της στιβάδας γέλης και της στιβάδας διάχυσης αυξάνεται καθ'όλη την διάρκεια του πειράματος. Αντίθετα το πάχος της στιβάδας διάλυσης να παραμένει περίπου σταθερό μέχρι τα 240 λεπτά και μετά από αυτό το

Digitized by Birzeit University Library

διάστημα παρουσιάζει μικρή αύξηση **(Σχήμα Γ.25)**. Αποτέλεσμα αυτής της συμπεριφοράς είναι ότι το μέτωπο διάχυσης να βρίσκεται πλησιέστερα στο μέτωπο διάβρωσης από ότι στο μέτωπο διόγκωσης. Αυτό σημαίνει ότι η απόσταση που πρέπει να διανύσει η διαχεόμενη ουσία αυξάνεται συνεχώς, κάτι που επηρεάζει την κινητική αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η διαλυτότητα της δραστικής ουσίας παίζει σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση της συμπεριφοράς του μετώπου διάχυσης. Από τα ευρήματα της σχετικής βιβλιογραφίας, σε δισκία από Metolose με ευδιάλυτη δραστική ουσία, το μέτωπο διάχυσης βρίσκεται σε μικρή απόσταση από το μέτωπο διόγκωσης και το πάχος του μετώπου διάχυσης είναι μικρό, ενώ αντίθετα με την μείωση της διαλυτότητας της δραστικής ουσίας το πάχος της στιβάδας διάχυσης αυξάνεται και η μετακίνηση του μετώπου διάχυσης είναι πιο αργή (47, 188, 190). Επίσης στην περίπτωση πού τα δισκία περιέχουν αδιάλυτη δραστική ουσία το μέτωπο διάχυσης μετακινείται προς την εξωτερική κατεύθυνση. Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής αναφορικά με την μετακίνηση των μετώπων βρίσκονται σε συμφωνία με αποτελέσματα πρόσφατης εργασίας των P. Colombo και συνεργατών (191). Συγκεκριμένα, οι παραπάνω ερευνητές μελετώντας δισκία από Methocel K100M τα οποία ήταν τοποθετημένα μεταξύ δύο βάσεις από Plexiglas, οι οποίες επιτρέπανε την επαφή των δισκίων με το μέσο διάλυσης μόνο από τις πλευρικές επιφάνειές τους , έχουν βρει, ότι στα δισκία με την Δικλοφαινάκη το μέτωπο διάβρωσης μετακινείται προς την εξωτερική κατεύθυνση, το μέτωπο διόγκωσης μετακινείται προς το κέντρο του δισκίου, ενώ το μέτωπο διάχυσης μετακινείται προς την εξωτερική κατεύθυνση στο πρώτο διάστημα, στην συνέχεια σταθεροποιείται, για να ακολουθηθεί η μετακίνηση της προς το κέντρο του δισκίου στο τελευταίο διάστημα.

Digitized by Birzeit University Library

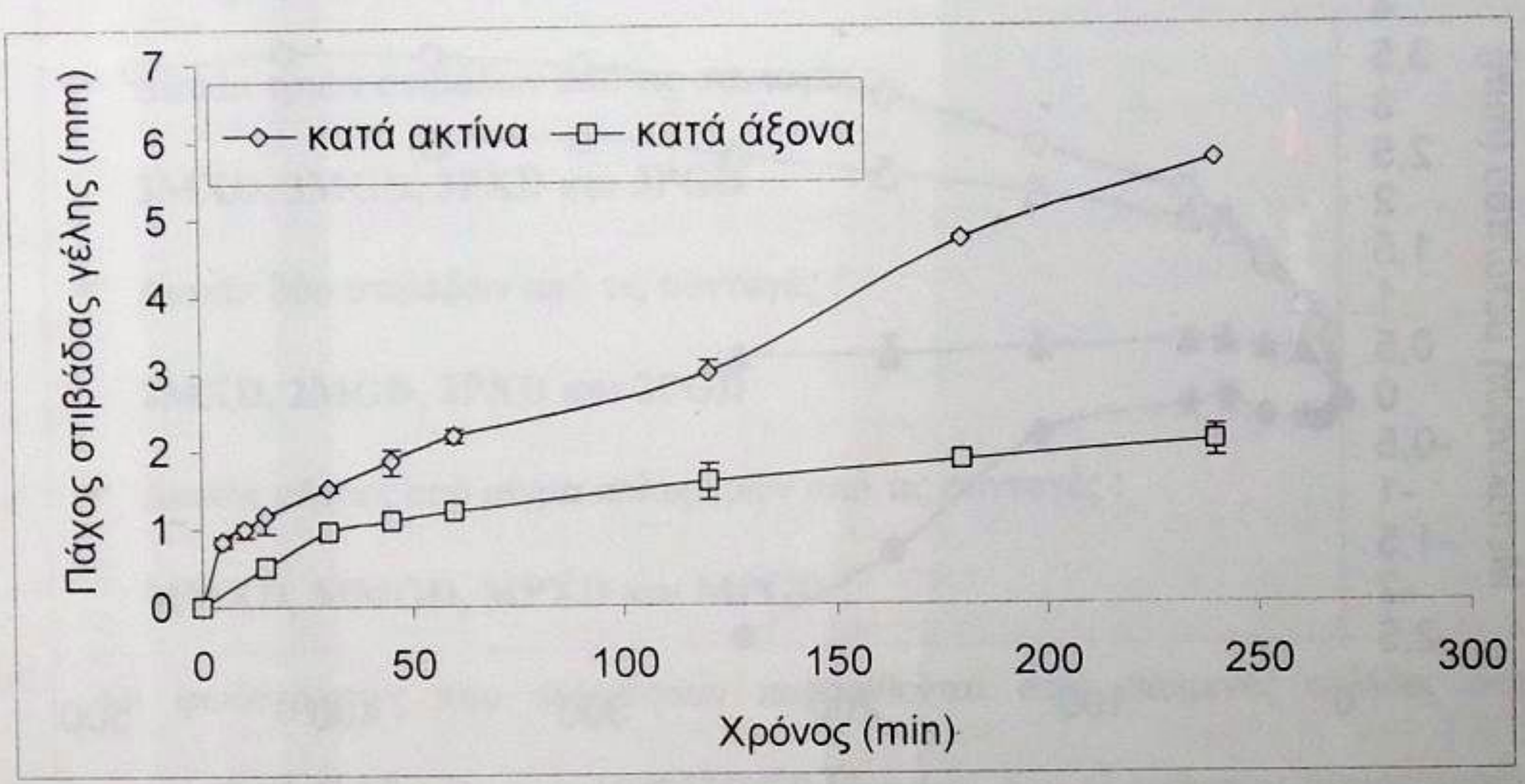
Τέλος, από τα **Σχήματα (Γ.24-Γ.26)** είναι φανερό ότι για τα δισκία με φάρμακο κατά την διάρκεια του πειράματος δεν παρατηρείται το φαινόμενο "συγχρονισμός των μετώπων", όπου τα μέτωπα διόγκωσης και διάβρωσης μετακινούνται παράλληλα, με αποτέλεσμα το πάχος της στιβάδας γέλης να παραμένει σταθερό και η δραστική ουσία να αποδεσμεύεται με σταθερό ρυθμό (188).

Στα **Σχήματα (Γ.27, Γ.28)** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μετρήσεων των δισκίων Polyox με το I.A.S. Το πάχος της στιβάδας γέλης κατά ακτίνα αυξάνεται με γρήγορο ρυθμό από την αρχή μέχρι τα 240 λεπτά πού ήταν δυνατόν να γίνει η μέτρηση του πάχους της στιβάδας γέλης, ενώ η αύξηση του πάχους της στιβάδας γέλης κατά άξονα παρουσιάζει αύξηση με γρήγορο ρυθμό στα πρώτα 45 λεπτά και στην συνέχεια παρουσιάζει γραμμική αύξηση αλλά με αργό ρυθμό. Η μετακίνηση των μετώπων διόγκωσης και διάβρωσης παρουσιάζει διαφορετική συμπεριφορά μεταξύ της διεύθυνσης κατά άξονα και κατά ακτίνα. Συγκεκριμένα, το μέτωπο διάβρωσης μετακινείται προς την εξωτερική κατεύθυνση με την ίδια ταχύτητα στα πρώτα 45 λεπτά, στις δύο κατευθύνσεις (άξονα και ακτίνα). Στην συνέχεια το μέτωπο διάβρωσης κατά ακτίνα αυξάνεται σταδιακά μέχρι τα 240 λεπτά, πέρα από αυτό το σημείο και μέχρι το 420 λεπτά παρουσιάζει σταθερές τιμές και κατόπιν ακολουθεί η μετακίνηση του μετώπου προς το κέντρο του δισκίου. Όμως σε όλο το διάστημα αυτό (δηλ. από τα : 45-480 λεπτά) το μέτωπο διάβρωσης κατά ακτίνα μετακινείται με πιο γρήγορο ρυθμό από ότι το μέτωπο διάβρωσης κατά άξονα, το οποίο μετά από το αρχικό διάστημα παρουσιάζει μία σταθερή μετακίνηση προς την εξωτερική κατεύθυνση μέχρι τα 300 λεπτά, και μετά αυτό μετακινείται προς το κέντρο του δισκίου. Η μετακίνηση του μετώπου διάβρωσης κατά άξονα και κατά ακτίνα προς το κέντρο του δισκίου πρέπει να αποδοθεί στην διάβρωση της μήτρας από τις επίπεδες και παράπλευρες επιφάνειες στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα

Digitized by Birzeit University Library

(Σχήμα Γ.16), όπου μετά από τα σημεία 300 και 360 λεπτά αντίστοιχα ο ρυθμός διάβρωσης είναι μεγαλύτερος από τον ρυθμό διόγκωσης.

Το μέτωπο διόγκωσης κατά άξονα δεν εμφανίζει σημαντική μεταβολή και παρουσιάζει μικρή μετακίνηση προς την εξωτερική κατεύθυνση στα πρώτα 60 λεπτά για να ακολουθήσει η μετακίνηση του προς το κέντρο του δισκίου με πολύ μικρή ταχύτητα. Όσον αφορά το μέτωπο διόγκωσης κατά ακτίνα, είναι σαφές από το **Σχήμα (Γ.28)**, ότι μετά από τα πρώτα λεπτά, όπου παρουσιάζει μικρή μετακίνηση προς την εξωτερική κατεύθυνση, μετακινείται με πολύ γρήγορη ταχύτητα προς το κέντρο του δισκίου. Η συμπεριφορά αυτή του μετώπου διόγκωσης κατά ακτίνα είχε σαν αποτέλεσμα την μεγάλη αύξηση του πάχους της στιβάδας γέλης κατά ακτίνα.



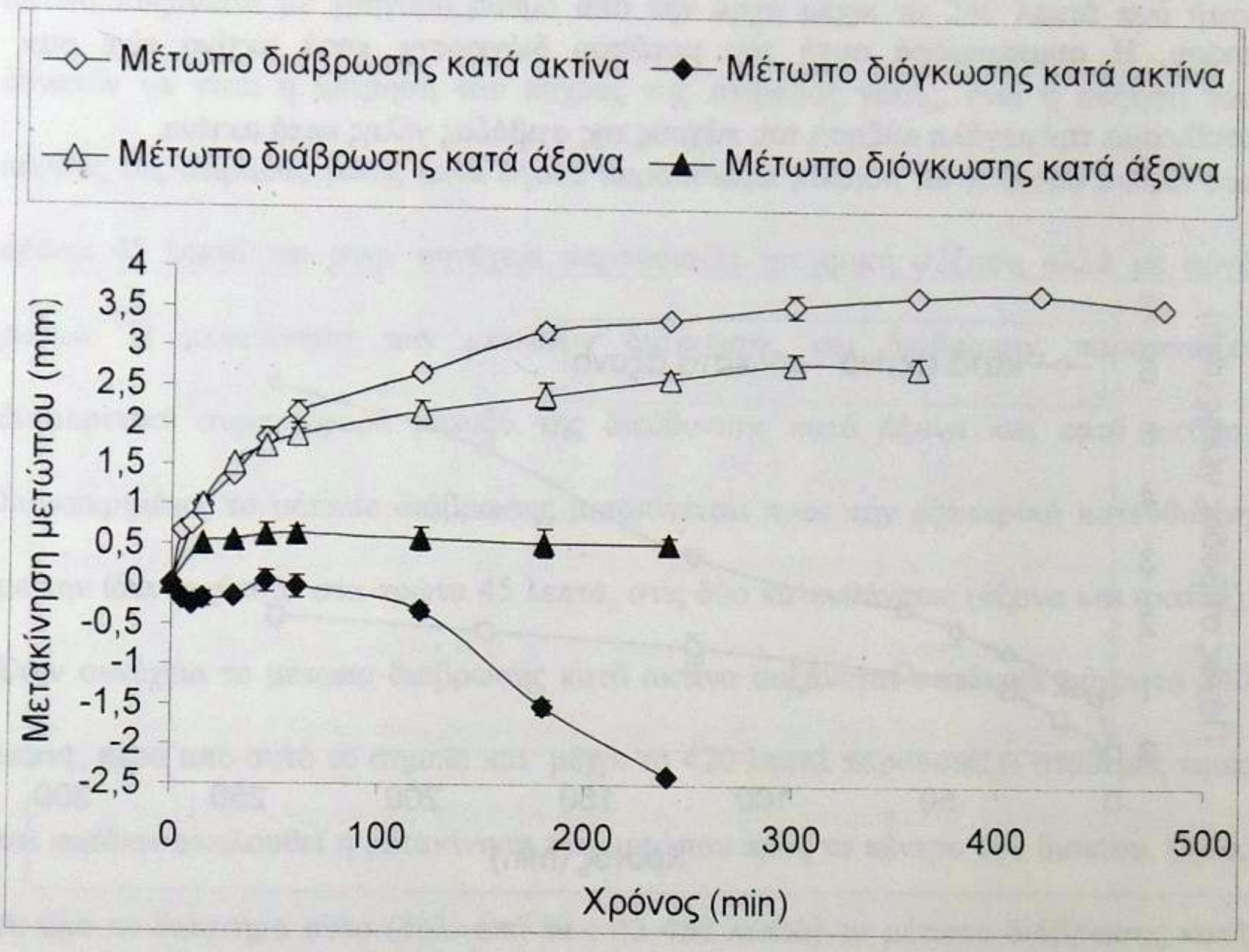
Σχήμα Γ.27 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων του πάχους της στιβάδας πηκτής κατά ακτίνα και κατά άξονα δισκίων της συνταγής Polyox, σε σχέση με το χρόνο.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με την εργασία του C.Kim (192) ο οποίος μελέτησε την συμπεριφορά δισκίων από Polyox με διαφορετικό μοριακό βάρος. Τα αποτελέσματα του δείχνουν ότι σε δισκία από Polyox μεγάλου

Digitized by Birzeit University Library

μοριακού βάρους, το πάχος της στιβάδας γέλης αυξάνεται με γρήγορο ρυθμό και το μέτωπο διάβρωσης μετακινείται με αυξημένη ταχύτητα προς την εξωτερική κατεύθυνση. (Σχετικά με τα δισκία της συνταγής P.D. βλ. σελίδα 114)

Από τα παραπάνω αποτελέσματα είναι προφανές ότι η δημιουργία στιβάδας γέλης καθώς και η μετακίνηση των μετώπων εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά του πολυμερούς, της δραστικής ουσίας καθώς και από την αλληλεπίδραση αυτών με το διαλύτη. Το πάχος της στιβάδας γέλης καθορίζεται από την μετακίνηση των μετώπων



Σχήμα Γ.28 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της θέσης των μετώπων διόγκωσης και διάβρωσης κατά ακτίνα και κατά άξονα δισκίων της συνταγής Polyox, σε σχέση με το χρόνο.

διόγκωσης και διάβρωσης. Η μετακίνηση του μετώπου διόγκωσης συνδέεται με τον ρυθμό διείσδυσης του μέσου διάλυσης εντός της μήτρας, και τα δισκία Polyox παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση από τα δισκία Metolose, παρατηρήθηκε ότι το

Digitized by Birzeit University Library

μέτωπο διόγκωσης μετακινείται προς το κέντρο του δισκίου σε πιο γρήγορο ρυθμό από ότι στα δισκία Metolose. Το μέτωπο διάβρωσης συνδέεται με την διάβρωση της μήτρας, όπου στα δισκία Polyox που παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάβρωση από τα δισκία Metolose, παρατηρήθηκε σταθεροποίηση του μετώπου διάβρωσης για κάποιο διάστημα για να ακολουθήσει η μετακίνηση του μετώπου προς το κέντρο του δισκίου. Τέλος, το μέτωπο διάχυσης συνδέεται με την διαλυτότητα της δραστικής ουσίας ή/και με την αναλογία της στην μήτρα (189).

25. ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ, ΜΕ ΤΟ I.A.S.

Η εξέταση αυτή αφορά δισκία από τις παρακάτω συνταγές :

- Δισκία τριών στιβάδων από τις συνταγές :

  3MXD, 3MGD, 3PXD και 3PGD

- Δισκία δύο στιβάδων από τις συνταγές :

  2MXD, 2MGD, 2PXD και 2PGD

- Δισκία μήτρες από μίγμα πολυμερών από τις συνταγές :

  MMXD, MMGD, MPXD και MPGD

Οι φωτογραφίες που ελήφθησαν παρατίθενται στις επόμενες σελίδες στα **Σχήματα (Γ.29-Γ.35).** Οι φωτογραφίες των δισκίων που ελήφθησαν αντιστοιχούν στις χρονικές στιγμές όπου παρατηρήθηκε αλλαγή στην δομή των δισκίων. Όπως φαίνεται από τα σχήματα επιτεύχθηκε η οπτική καταγραφή των διαφορών στην φυσική εμφάνιση των δισκίων, οι οποίες είχαν παρατηρηθεί μεταξύ των δισκίων από τις διάφορες συνταγές. Συγκεκριμένα, από τα **Σχήματα (Γ.29, Γ.30)** φαίνεται η επίδραση της παρουσίας του Metolose και του Polyox στην μεσαία στιβάδα στα

Digitized by Birzeit University Library

δισκία τριών στιβάδων. Επίσης, είναι σημαντική η επίδραση του Gantrez και του X. Gum στις πάνω και κάτω στιβάδες στην συνολική εμφάνιση των δισκίων.

Όπως φαίνεται από το **Σχήμα (Γ.29Α και Β)**, στα δισκία 3 στιβάδων των συνταγών 3MXD και 3PXD, οι πάνω και κάτω στιβάδες, που αποτελούνται από X.Gum, παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση από τις μεσαίες στιβάδες, που αποτελούνται από Metolose ή Polyox αντίστοιχα. Επίσης, τα δισκία της συνταγής 3PXD παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάμετρο και μικρότερο ύψος σε σχέση με τα δισκία της συνταγής 3MXD.

Αυτό συμβαίνει διότι στα δισκία της συνταγής 3MXD, η μεσαία στιβάδα αποτέλείται από το Metolose, ενώ στα δισκία της συνταγής 3PXD η μεσαία στιβάδα αποτελείται από Polyox. Όπως αναφέρθηκε στην παράγραφο (Γ.2.2.1) τα δισκία από Metolose παρουσιάζουν σημαντική μεταβολή στην κατά άξονα κατεύθυνση, ενώ τα δισκία από Polyox παρουσιάζουν μεταβολή στις δύο κατευθύνσεις (άξονας και διάμετρος).

Όπως φαίνεται από τις φωτογραφίες που ελήφθησαν για τα δισκία των συνταγών 3MGD και 3PGD, **(Σχήμα (Γ.30Α και Β))**, οι πάνω και κάτω στιβάδες που αποτελούσαν από Gantrez διαβρώθηκαν (διαλύθηκαν) μετά από 3 ώρες. Επίσης, στα δισκία της συνταγής 3PGD παρατηρείται ότι μετά την διάβρωση των στιβάδων Gantrez, παρέμενε στις πάνω και κάτω επιφάνειες της μεσαίας στιβάδας ένα πολύ λεπτό στρώμα από το Gantrez, γεγονός που δεν παρατηρείται στα δισκία της συνταγής 3MGD.

Οι φωτογραφίες των δισκίων δύο στιβάδων παρουσιάζονται στα **Σχήματα (Γ.31-Γ.34)**. Από τα Σχήματα αυτά φαίνεται η επίδραση της παρουσίας κάθε εκδόχου στις στιβάδες των δισκίων. Στα δισκία αυτά ελήφθησαν φωτογραφίες των δισκίων στις δύο κατευθύνσεις (κάθετα και οριζόντια). Στην περίπτωση που ελήφθησαν

Digitized by Birzeit University Library

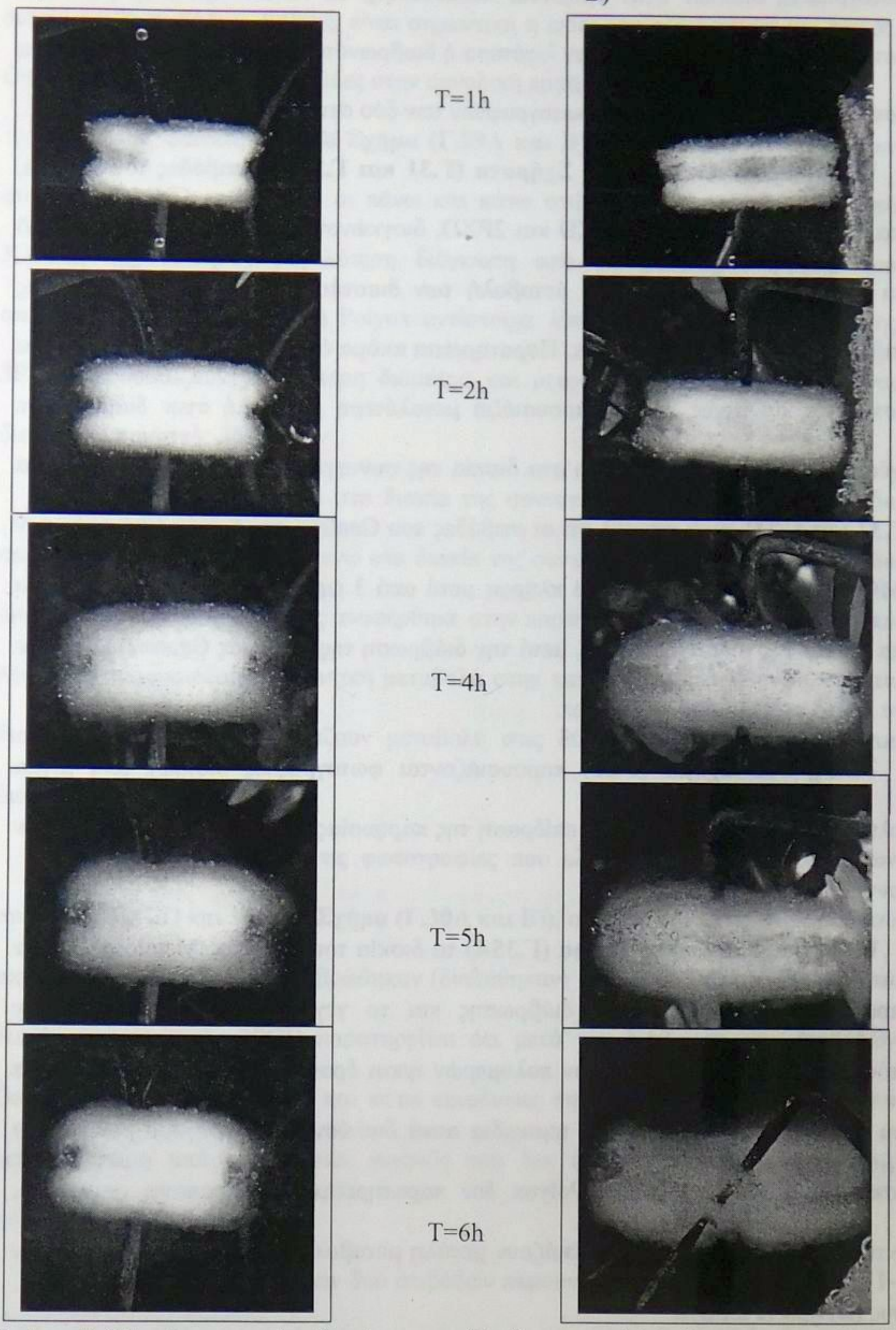
φωτογραφίες δισκίων στην οριζόντια κατεύθυνση, τα δισκία τοποθετήθηκαν έτσι ώστε η στιβάδα που διογκωνόταν λιγότερο ή διαβρωνόταν, να είναι προς την κάμερα ώστε να είναι δυνατόν η λήψη φωτογραφιών των δύο στιβάδων.

Όπως παρατηρείται από τα **Σχήματα (Γ.31 και Γ.33)** οι στιβάδες του X.Gum, στα δισκία των συνταγών 2MXD και 2PXD, διογκώνονται με πολύ γρήγορο ρυθμό και παρουσιάζουν μεγαλύτερη μεταβολή των διαστάσεων τους σε σχέση με τις στιβάδες από Metolose ή Polyox. Παρατηρείται ακόμα ότι η στιβάδα από Polyox στα δισκία της συνταγής 2PXD παρουσιάζει μεγαλύτερη μεταβολή στην διάμετρο σε σχέση με την στιβάδα Metolose στα δισκία της συνταγής 2MXD. Από τα **Σχήματα (Γ.32 και Γ.34)** είναι φανερό ότι οι στιβάδες του Gantrez στα δισκία των συνταγών 2MGD και 2PGD διαβρώνονται πλήρως μετά από 3 ώρες. Επίσης παρατηρείται ότι στα δισκία της συνταγής 2PGD, μετά την διάβρωση της στιβάδας Gantrez, παρέμενε ένα λεπτό στρώμα από το Gantrez.

Τέλος, στο **Σχήμα (Γ.35)** παρουσιάζονται φωτογραφίες δισκίων από μίγμα πολυμερών, και είναι φανερή η επίδραση της παρουσίας του Gantrez στα δισκία των συνταγών MMGD και MPGD.

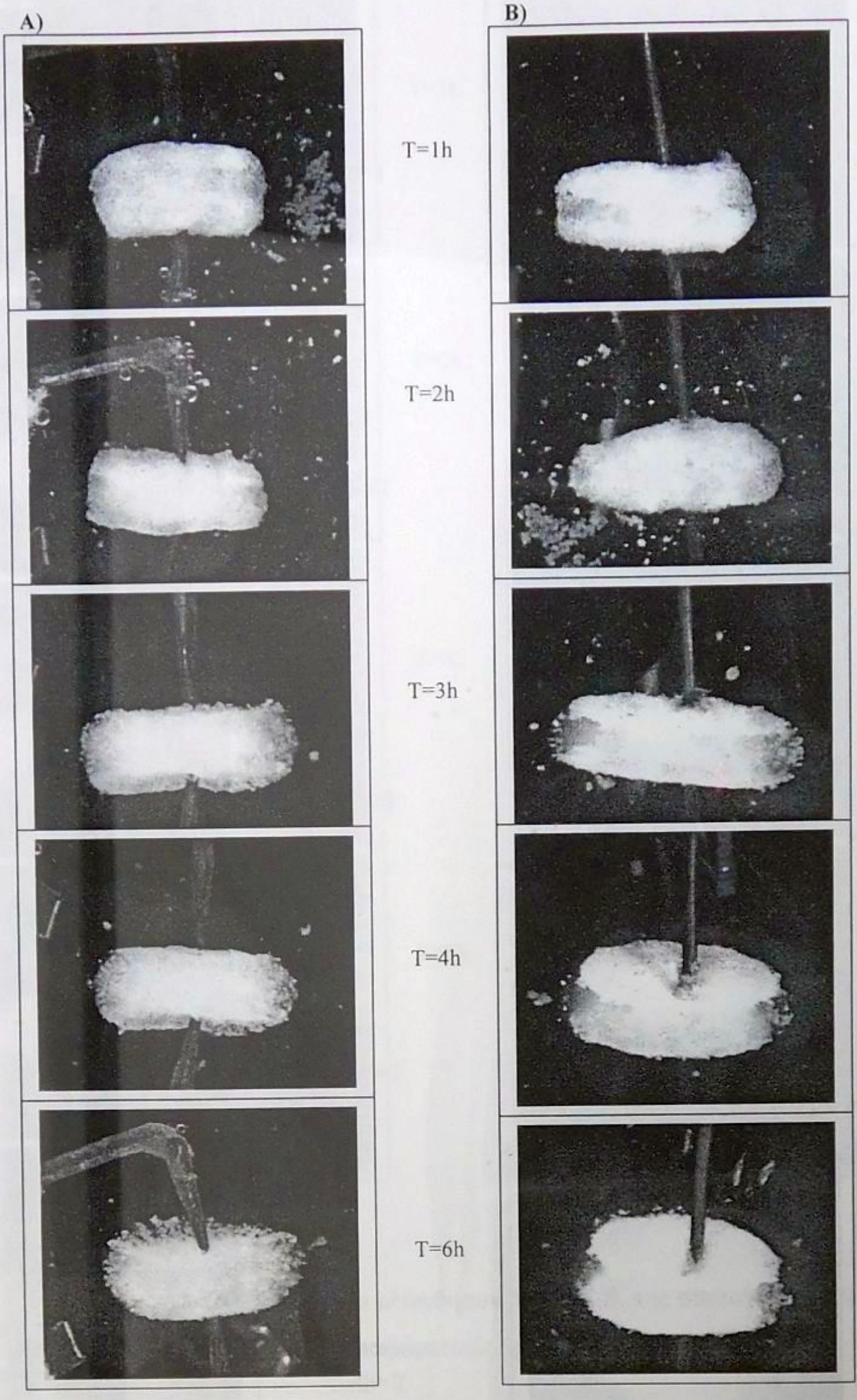
Όπως φαίνεται από το **Σχήμα (Γ.35Α)** τα δισκία του μίγματος Metolose/Gantrez παρουσιάζουν μεγάλο ρυθμό διάβρωσης και το γεγονός αυτό οφείλεται στην απόσπαση αδιάλυτων τεμαχιδίων πολυμερών ή/και δραστικής ουσίας από την μάζα του δισκίου. Στην συνέχεια τα τεμαχίδια αυτά διαλύονται με γρήγορο ρυθμό. Στα δισκία του μίγματος Gantrez/Polyox δεν παρατηρείται τα παραπάνω φαινόμενο, Αντίθετα τα δισκία αυτά παρουσιάζουν μεγάλη μεταβολή (αύξηση) των διαστάσεων τους **(Σχήμα (Γ.35Β)).**

Digitized by Birzeit University Library



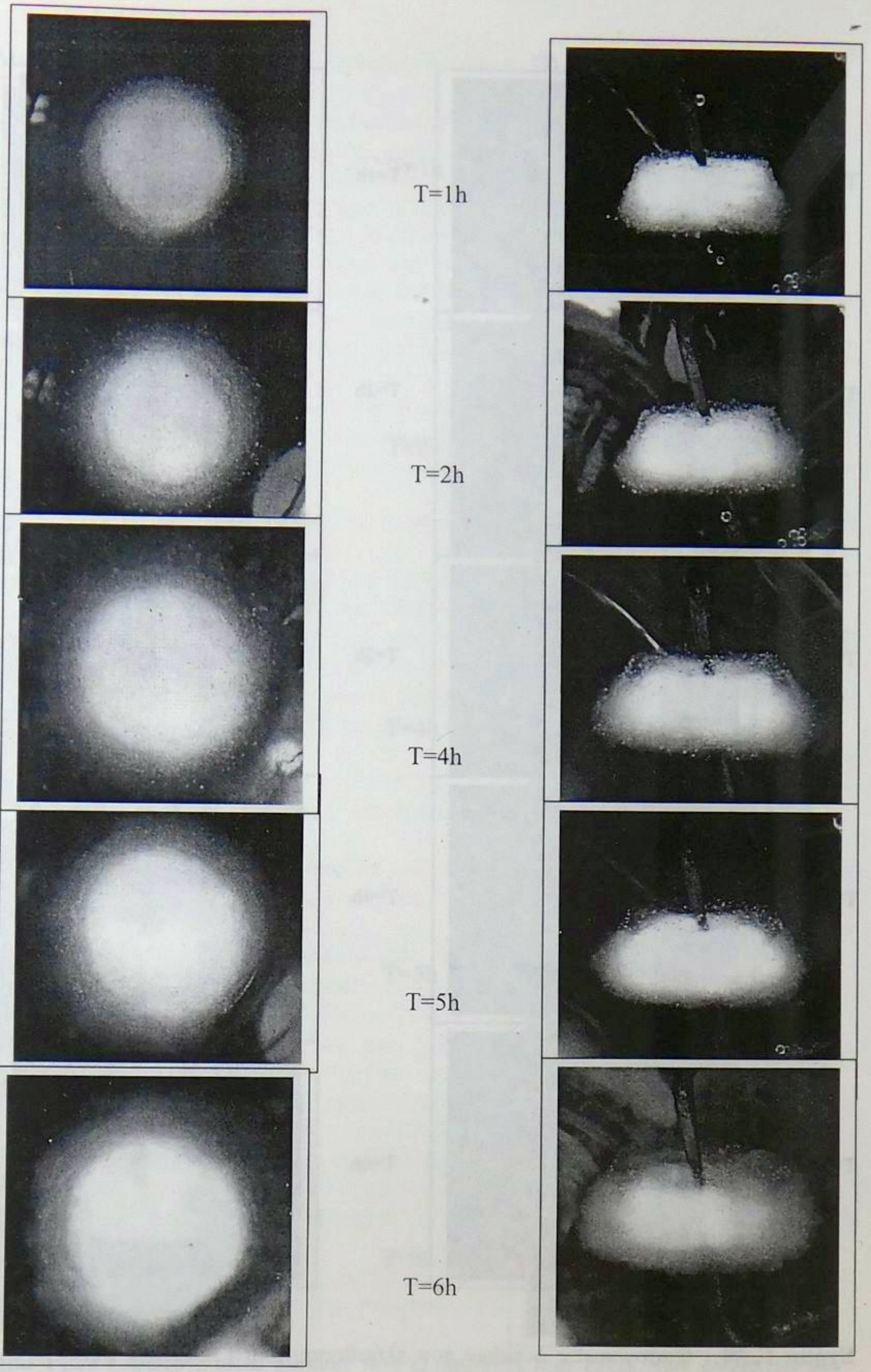
Σχήμα Γ.29 : Φωτογραφίες δισκίων που ελήφθησαν από I.A.S. των συνταγών A) 3MXD B) 3PXD κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.30 : Φωτογραφίες δισκίων που ελήφθησαν από I.A.S. των συνταγών A) 3MGD B) 3PGD κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Η εναπομένουσα λευκή στιβάδα σχήματα B για τις χρονικές περιόδους T =3 h- T =6 h, είναι το λεπτό στρώμα του Gantrez.

Digitized by Birzeit University Library



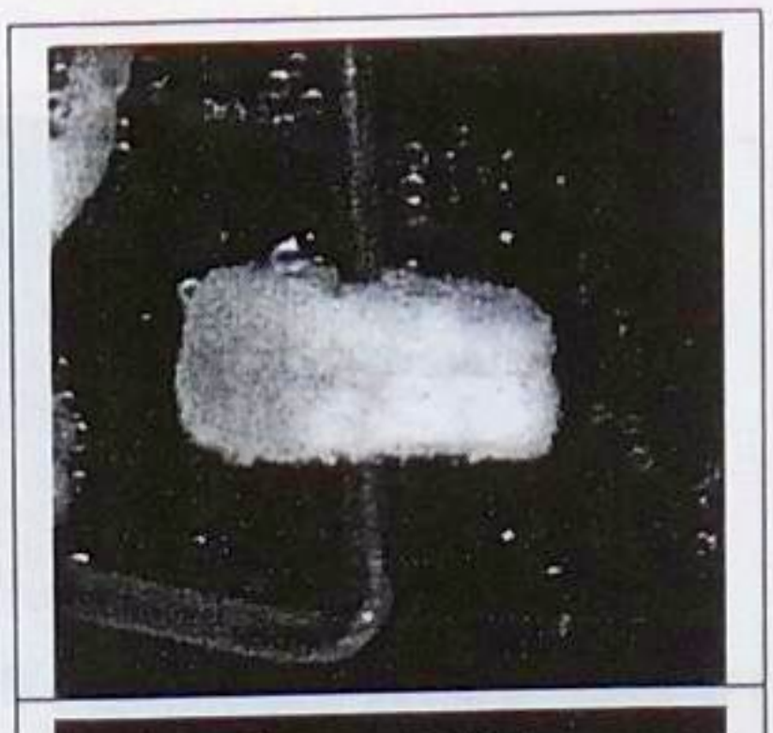
Σχήμα Γ.31 : Φωτογραφίες δισκίων που ελήφθησαν από I.A.S. της συνταγής 2MXD, κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Digitized by Birzeit University Library

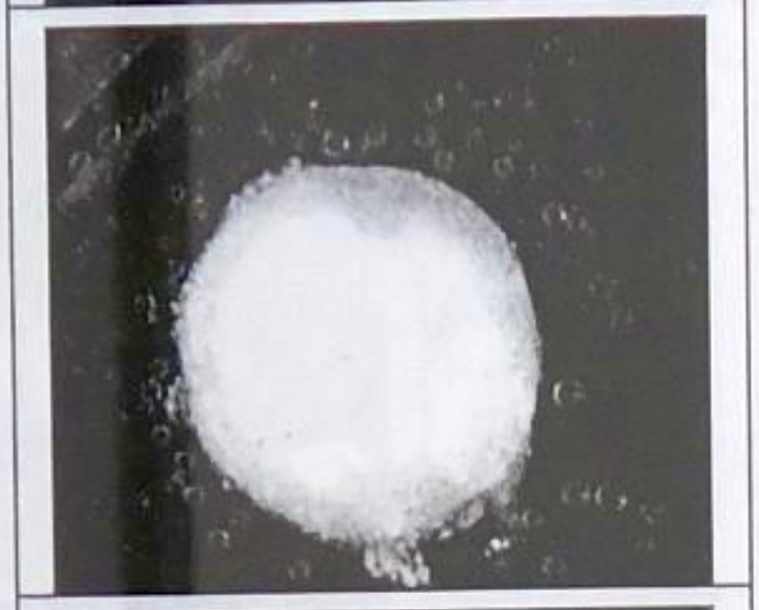
T=1h



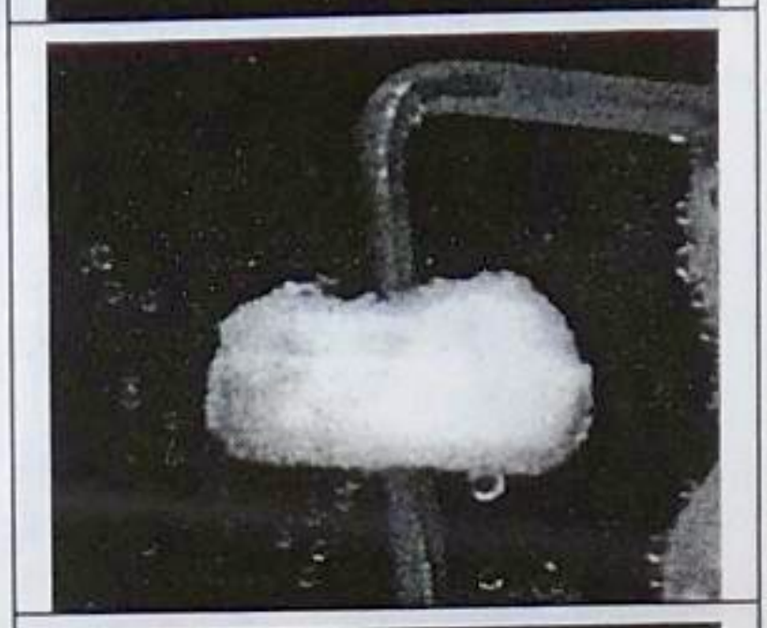
T=1h



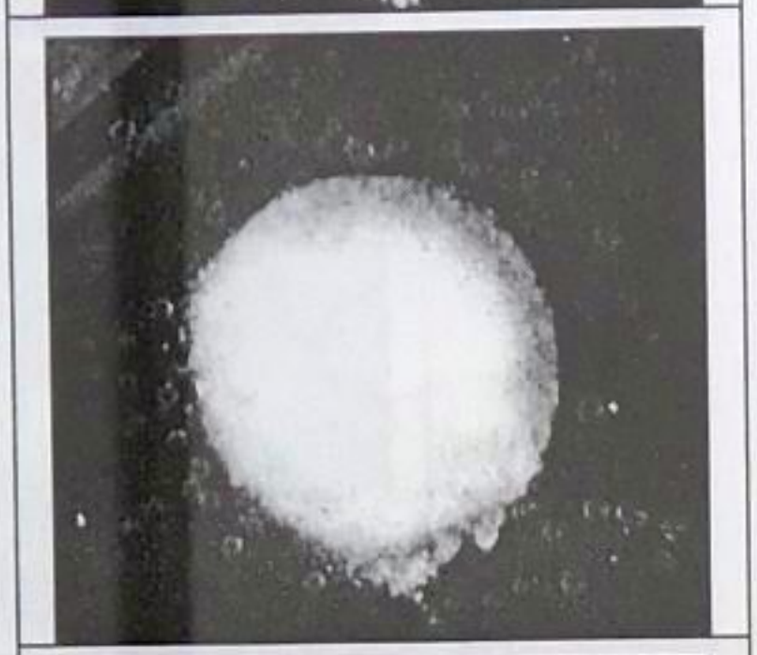
T=2h



T=2h



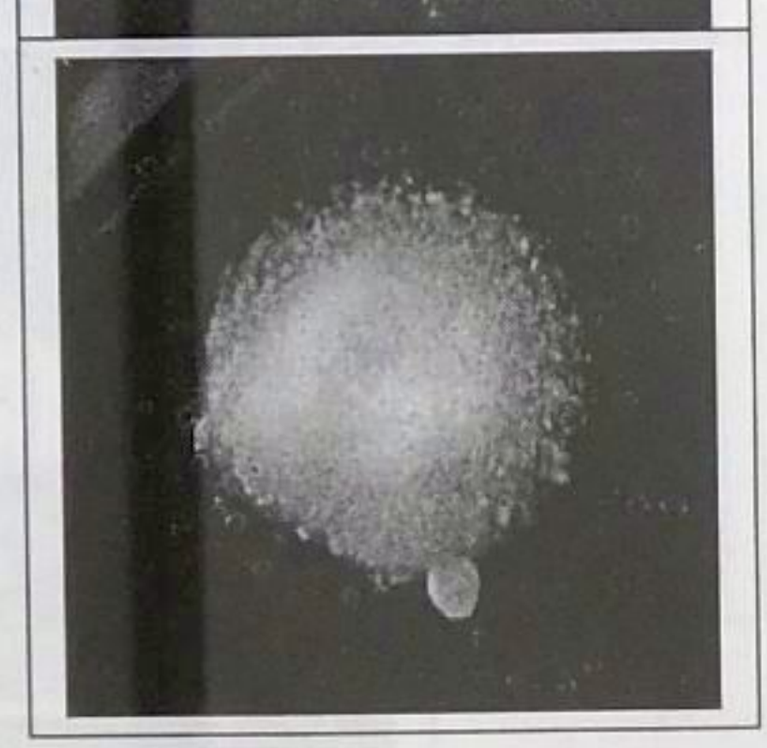
T=3h



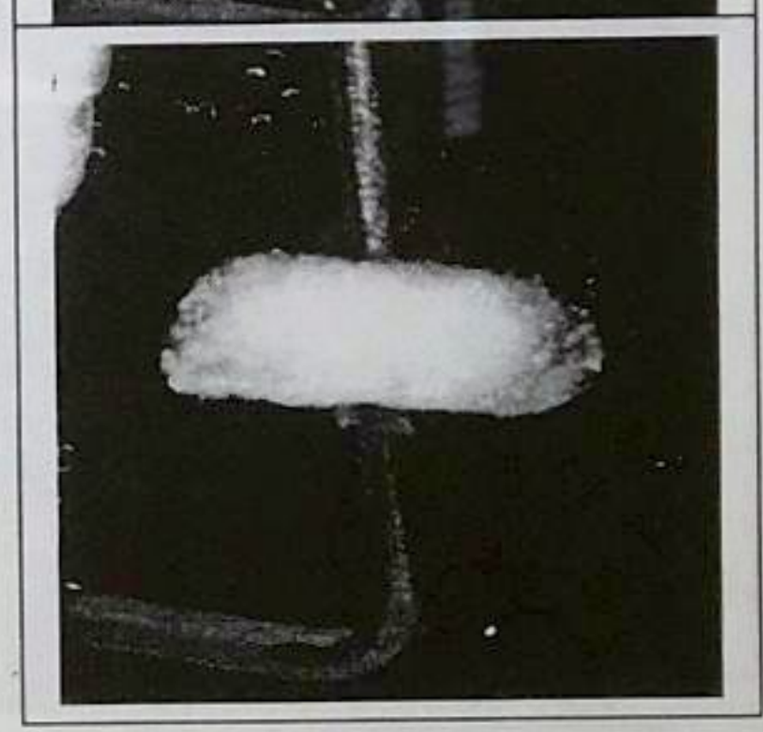
T=3h



T=5h

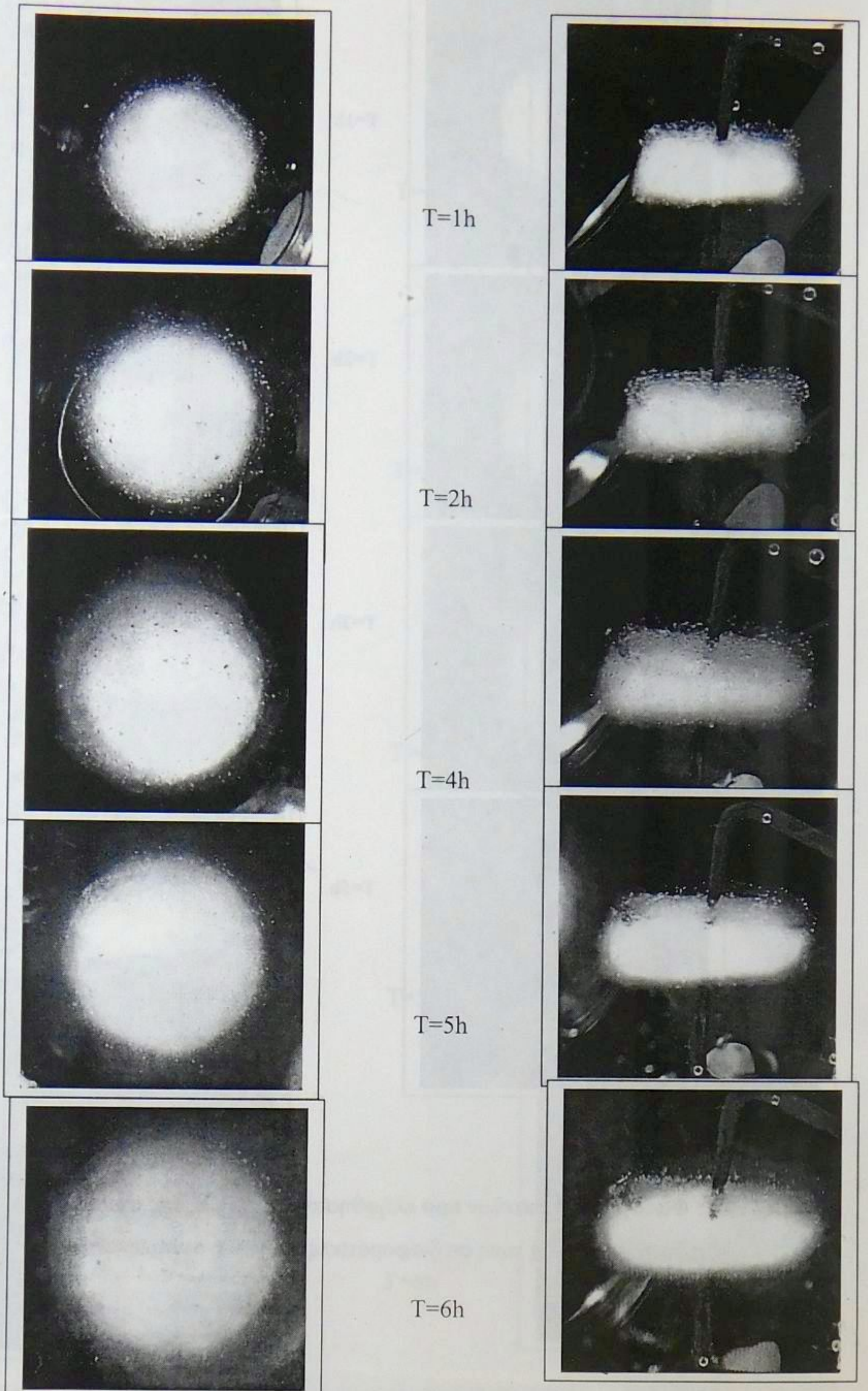


T=5h



Σχήμα Γ.32 : Φωτογραφίες δισκίων που ελήφθησαν από I.A.S. της συνταγής 2MGD, κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Digitized by Birzeit University Library



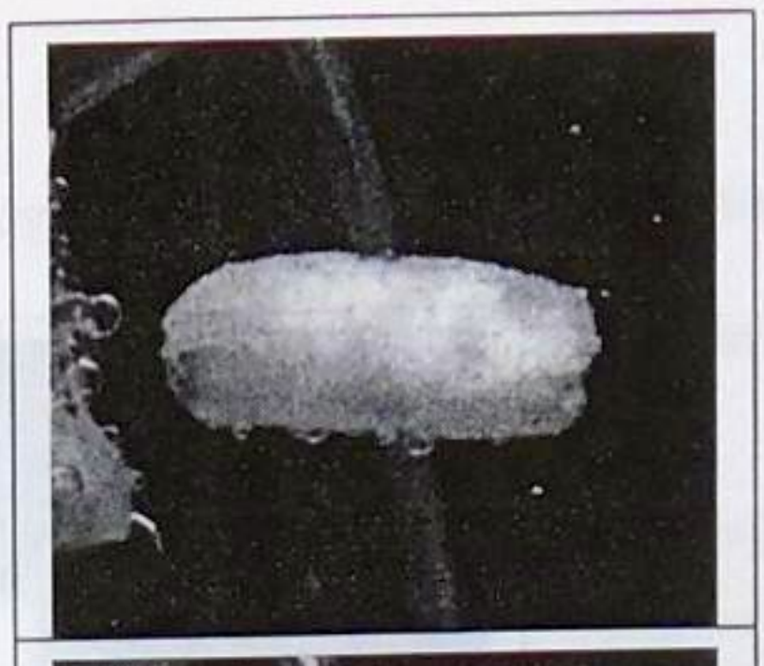
Σχήμα Γ.33 : Φωτογραφίες δισκίων που ελήφθησαν από I.A.S. της συνταγής 2PXD, κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Digitized by Birzeit University Library

T=1h



T=1h



T=2h



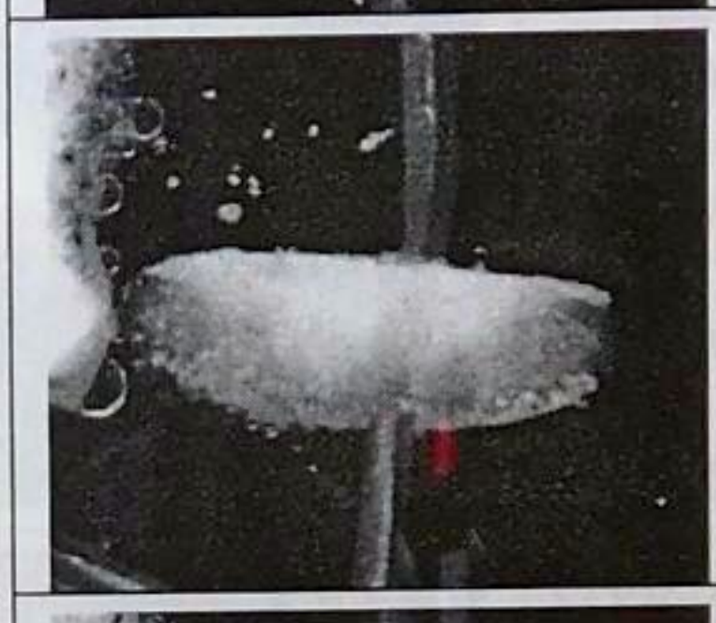
T=2h



T=3h



T=3h



T=5h

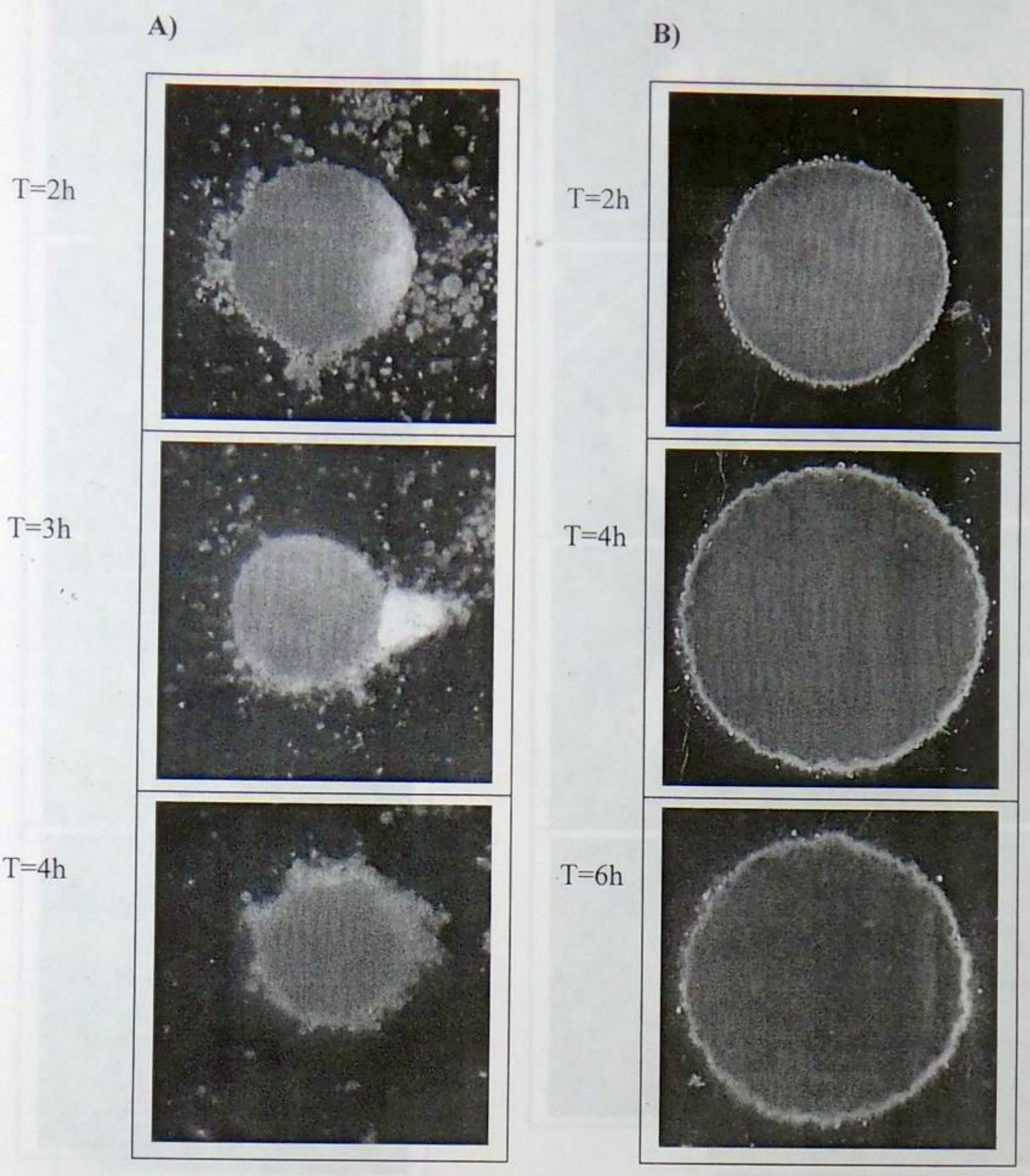


T=5h



Σχήμα Γ.34 : Φωτογραφίες δισκίων που ελήφθησαν από I.A.S. της συνταγής 2PGD, κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Η εναπομένουσα λευκή στιβάδα για τις χρονικές περιόδους T =3 h- T =5 h, είναι το λεπτό στρώμα του Gantrez.

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.35 : Φωτογραφίες δισκίων που ελήφθησαν από I.A.S. των συνταγών A) MMGD B) MPGD, κατά την διόγκωσή τους σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Digitized by Birzeit University Library

26. ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Τα αποτελέσματα των πειραμάτων διόγκωσης (πρόσληψης υγρού) παρουσιάζονται στα σχήματα ως γραφικές απεικονίσεις των μέσων τιμών τριών επαναληπτικών μετρήσεων και των τυπικών αποκλίσεων σε συνάρτηση με το χρόνο

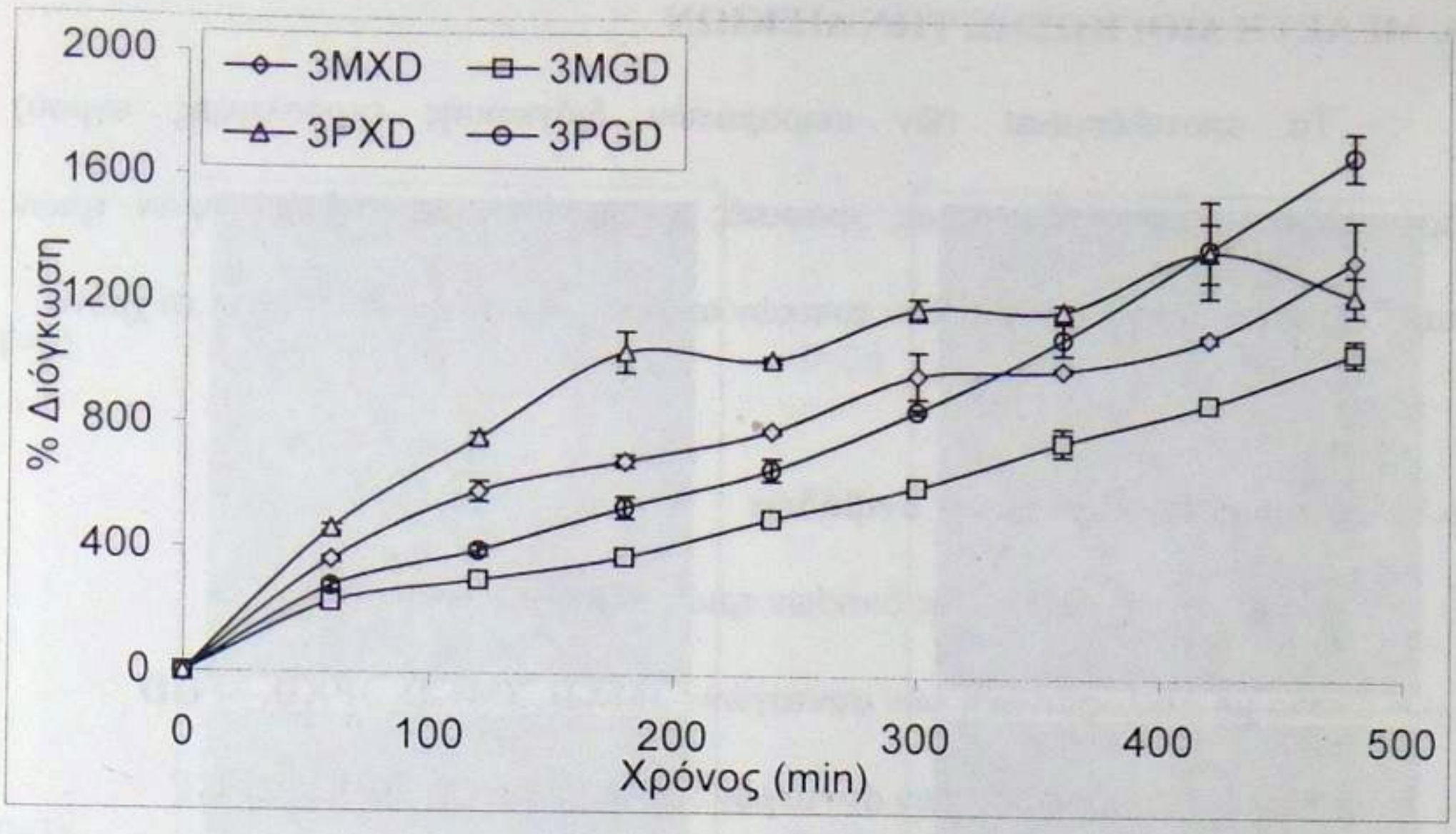
26.1. Διόγκωση δισκίων τριών στιβάδων

Η μελέτη της διόγκωσης δισκίων τριών στιβάδων αφορούν :

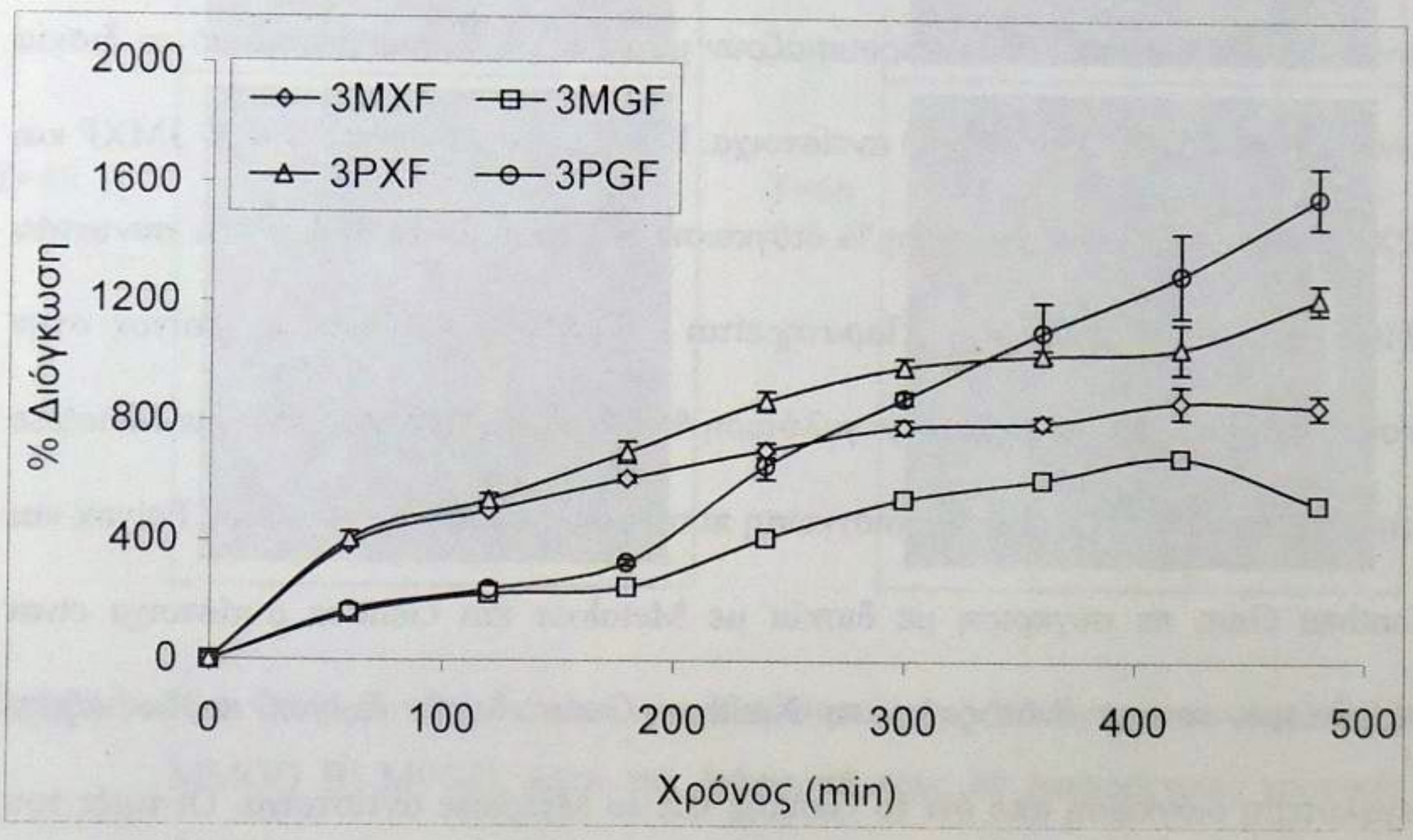
- δισκία με Δικλοφαινάκη των συνταγών : **3MXD, 3MGD, 3PXD, 3PGD**
- δισκία με Φουροσεμίδη των συνταγών : **3MXF, 3MGF, 3PXF, 3PGF**

Από τα **Σχήματα (Γ.29, Γ.30, Γ.36, Γ.37)** παρατηρείται ότι τα δισκία με Xanthan Gum στις πάνω και κάτω στιβάδες παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση από τα δισκία με Gantrez στις αντίστοιχες στιβάδες. Συγκεκριμένα, δισκία των συνταγών 3MXD και 3PXD παρουσιάζουν μεγαλύτερη % διόγκωση από τα δισκία των συνταγών 3MGD και 3PGD αντίστοιχα. Επίσης, δισκία των συνταγών 3MXF και 3PXF παρουσιάζουν μεγαλύτερη % διόγκωση σε σχέση με τα δισκία των συνταγών 3MGF και 3PGF αντίστοιχα. Παρατηρείται ακόμα ότι τα δισκία με Polyox στην μεσαία στιβάδα παρουσιάζουν μεγαλύτερη % διόγκωση από τα δισκία με Metolose στην ίδια στιβάδα. Η αυξημένη διόγκωση που παρουσιάζουν τα δισκία με Polyox και Xanthan Gum σε σύγκριση με δισκία με Metolose και Gantrez αντίστοιχα είναι αποτέλεσμα του γεγονότος ότι το Xanthan Gum και το Polyox παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση από ότι το Gantrez και το Metolose αντίστοιχα. Οι τιμές του συντελεστή μεταβλητότητας (Coefficient of variation, CV) σε όλες τις παραπάνω συνταγές κυμαίνονται έως 10 %.

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.36 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της διόγκωσης δισκίων **τριών στιβάδων** των συνταγών **3MXD**, **3MGD**, **3PXD** και **3PGD** (που περιέχουν Δικλοφαινάκη) σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.37 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της διόγκωσης δισκίων **τριών στιβάδων** των συνταγών **3MXF**, **3MGF**, **3PXF** και **3PGF** (που περιέχουν Φουροσεμίδη) σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

Η διαλυτότητα της δραστικής ουσίας επηρεάζει την συμπεριφορά των δισκίων κατά την ενυδάτωσή τους. Όλα τα δισκία με Δικλοφαινάκη παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση από ότι τα δισκία με Φουροσεμίδη από τα αρχικά στάδια του πειράματος. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να εξηγηθεί με βάση την διαφορετική κατάσταση που δημιουργείται στην επιφάνεια της μήτρας κατά την ενυδάτωσή της. Έτσι, στην περίπτωση μίας σχετικά διαλυτής δραστικής ουσίας (Δικλοφαινάκη), τα τεμαχίδιά της διαλύονται κατά την επαφή του δισκίου με το μέσο διάλυσης, αφήνοντας κενά τα οποία επιτρέπουν α) μεγαλύτερη ποσότητα υγρού να διεισδύει στην μήτρα και β) μεγαλύτερη ευκινησία των αλυσίδων του πολυμερούς. Αντίθετα, στην περίπτωση μίας δυσδιάλυτης δραστικής ουσίας (Φουροσεμίδη), τα τεμαχίδιά της παραμένουν αδιάλυτα στην μήτρα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρεμποδίζοντας την διείσδυση του μέσου διάλυσης και την κινητικότητα των αλυσίδων των πολυμερών (193). Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε και από άλλους ερευνητές. Συγκεκριμένα, ο Alderman (194) παρατήρησε σε δισκία από Metolose ότι η παρουσία δυσδιάλυτης δραστικής ουσίας είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση της διόγκωσης των δισκίων. Επίσης, ο Kim (195), σε μελέτη αποδέσμευσης δραστικών ουσιών με διαφορετική διαλυτότητα από δισκία Polyox, επισήμανε ότι με την αύξηση της διαλυτότητας της δραστικής ουσίας, η διόγκωση του πολυμερούς αυξάνεται λόγω της αυξημένης ωσμωτικής πίεσης που δημιουργείται από την διάλυση της δραστικής ουσίας.

26.2. Διόγκωση δισκίων δύο στιβάδων

Η μελέτη διόγκωσης δισκίων δύο στιβάδων αφορούν :

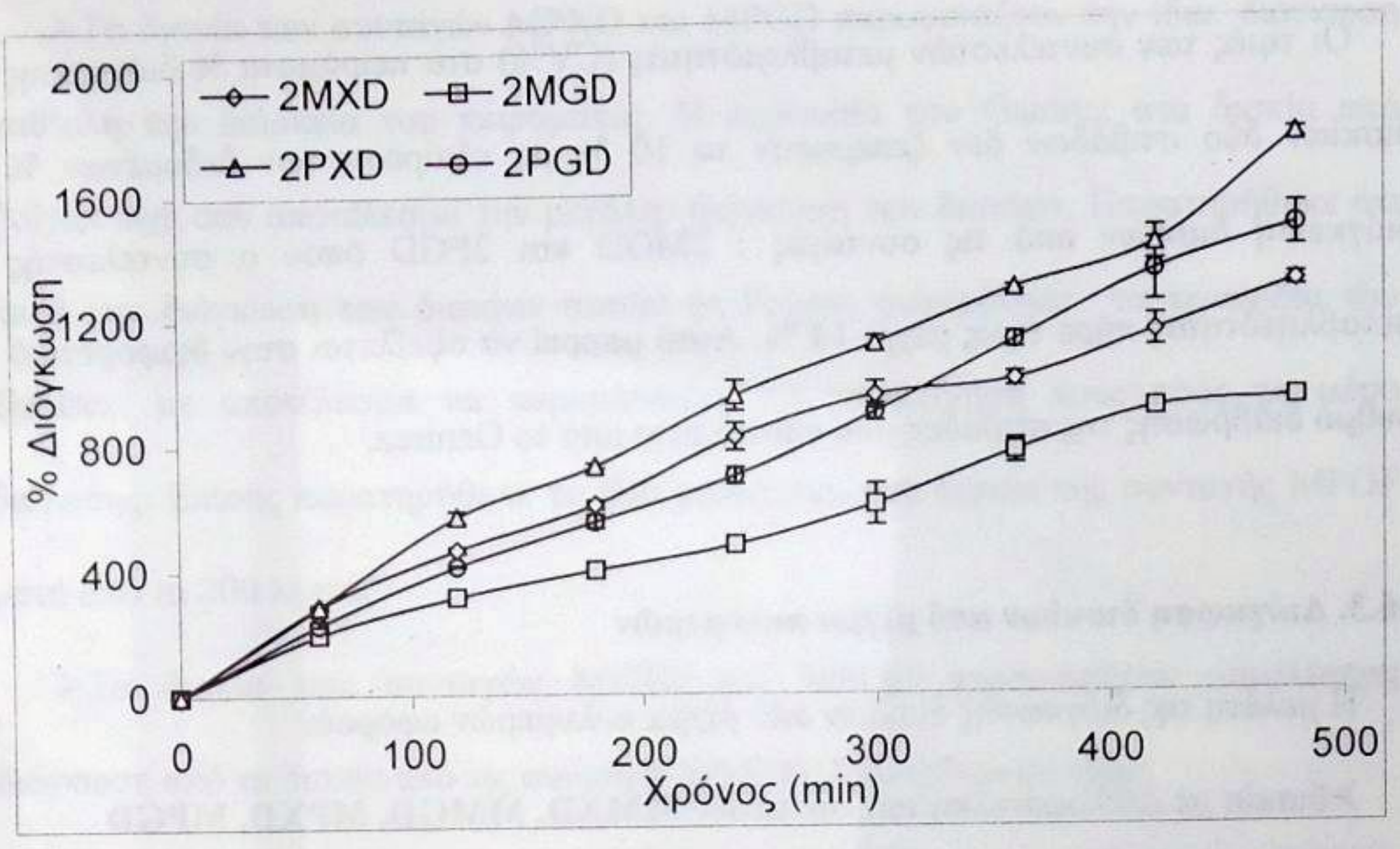
- δισκία με Δικλοφαινάκη των συνταγών : **2MXD, 2MGD, 2PXD, 2PGD**
- δισκία με Φουροσεμίδη των συνταγών : **2MXF, 2MGF, 2PXF, 2PGF**

Digitized by Birzeit University Library

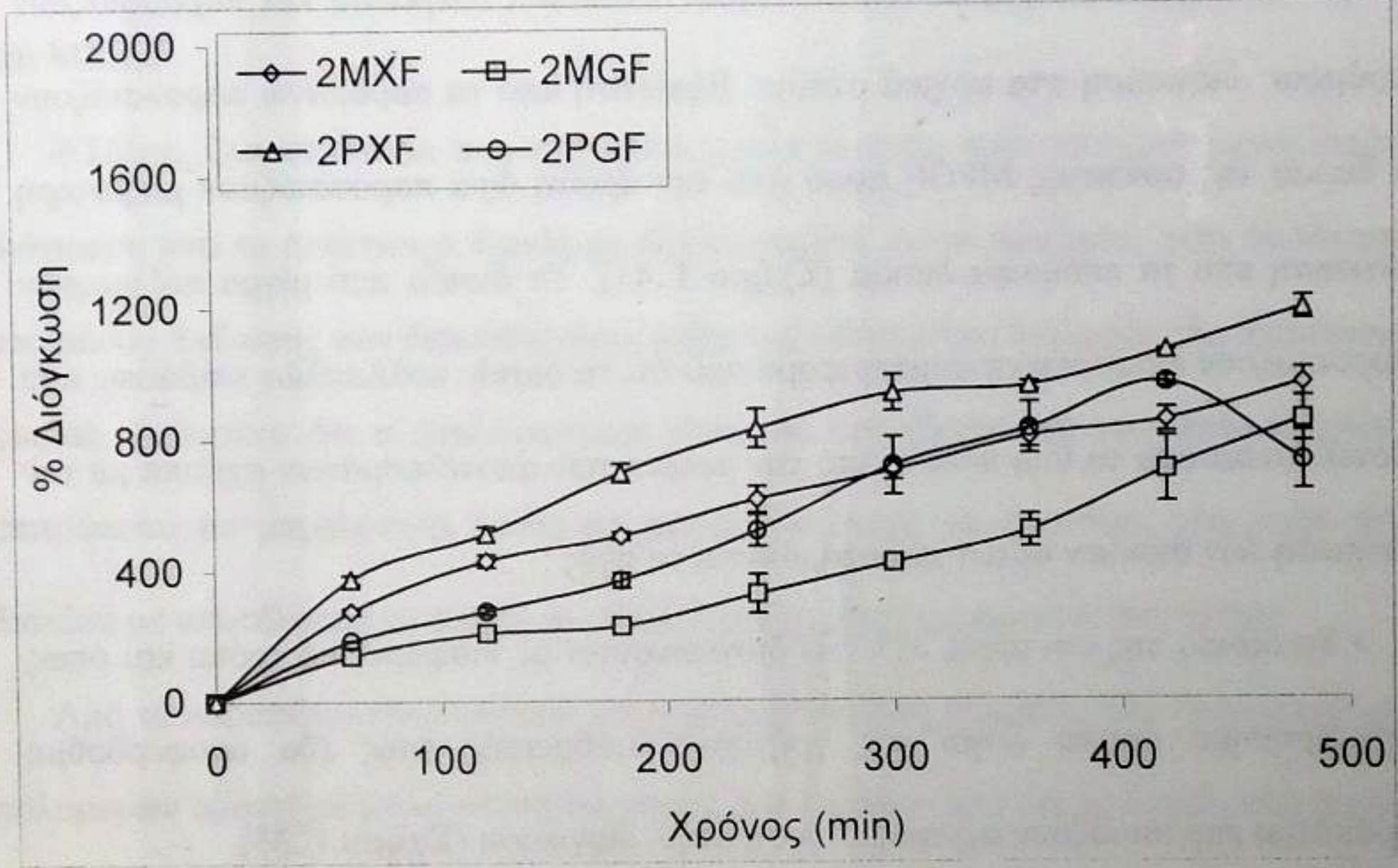
Τα δισκία δύο στιβάδων διογκώνονται με γρήγορο ρυθμό από την αρχή του πειράματος και για τις δύο δραστικές ουσίες. Στην πρώτη ώρα τα δισκία της συνταγής 2MXD παρουσιάζουν την ίδια διόγκωση με τα δισκία της συνταγής 2PXD επίσης τα δισκία της συνταγής 2MGD παρουσιάζει την ίδια διόγκωση με τα δισκία της συνταγής 2PGD. **(Σχήμα Γ.38)**. Πέρα από αυτό υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ τους. Αντίθετα, τα δισκία με δραστική ουσία την Φουροσεμίδη παρουσιάζουν διαφορετική % διόγκωση από την αρχή **(Σχήμα Γ.39)**. Όπως και στην περίπτωση των δισκίων τριών στιβάδων, τα δισκία δύο στιβάδων παρουσιάζουν τα εξής :

- Η παρουσία του Xanthan Gum αυξάνει την διόγκωση των δισκίων σε σύγκριση με το Gantrez. Τα δισκία των συνταγών : 2MXD, 2PXD, 2MXF και 2PXF παρουσιάζουν μεγαλύτερη % διόγκωση από τα δισκία των συνταγών : 2MGD, 2PGD, 2MGF και 2PGF αντίστοιχα. Η συμπεριφορά αυτή εξηγείται στο γεγονός ότι το Xanthan Gum διογκώνεται με πολύ γρήγορο ρυθμό ενώ το Gantrez παρουσιάζει πολύ μικρή διόγκωση και στην συνέχεια διαβρώνεται **(Σχήματα (Γ.31-Γ.34))** (Βλ. παρ. Γ.2).
- Δισκία που η μία στιβάδα αποτελείται από Polyox παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση από τα αντίστοιχα δισκία που η στιβάδα αποτελείται από Metolose. Τα δισκία από τις συνταγές : 2PXD, 2PGD, 2PXF και 2PGF παρουσιάζουν μεγαλύτερη % διόγκωση από τα δισκία των συνταγών : 2MXD, 2MGD, 2MXF και 2MGF αντίστοιχα. Αυτό συμβαίνει διότι το Polyox παρουσιάζει μεγαλύτερη διόγκωση από ότι το Metolose (Βλ. παρ. Γ.2).
- Δισκία που περιέχουν σαν δραστική ουσία την Δικλοφαινάκη παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση από τα δισκία με δραστική ουσία την Φουροσεμίδη.

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.38 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της διόγκωσης δισκίων **δύο στιβάδων** των συνταγών **2MXD**, **2MGD**, **2PXD** και **2PGD** (που περιέχουν Δικλοφαινάκη) σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.39 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της διόγκωσης δισκίων **δύο στιβάδων** των συνταγών **2MXF**, **2MGF**, **2PXF** και **2PGF** (που περιέχουν Φουροσεμίδη) σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

Οι τιμές των συντελεστών μεταβλητότητας (CV%) στα πειράματα % διόγκωσης δισκίων δύο στιβάδων δεν ξεπέρασαν το 10 % με εξαίρεση των δεδομένων % διόγκωση δισκίων από τις συνταγές : 2MGD και 2PGD όπου ο συντελεστής μεταβλητότητας πήρε τιμές μέχρι 14 %. Αυτό μπορεί να οφείλεται στον διαφορετικό ρυθμό διάβρωσης της στιβάδας που αποτελείται από το Gantrez.

26.3. Διόγκωση δισκίων από μίγμα πολυμερών

Η μελέτη της διόγκωσης δισκίων από μίγμα πολυμερών αφορούν :

- δισκία με Δικλοφαινάκη των συνταγών **MMXD, MMGD, MPXD, MPGD**
- δισκία με Φουροσεμίδη των συνταγών **MMXF, MMGF, MPXF, MPGF**

Όπως φαίνεται από τις γραφικές απεικονίσεις **(Σχήματα (Γ.40, Γ.41))** όλα τα δισκία από μίγμα πολυμερών παρουσιάζουν σταδιακή διόγκωση και παρουσιάζουν παρόμοια διόγκωση στα αρχικά στάδια. Εξαίρεση από τα παραπάνω παρουσιάζουν τα δισκία της συνταγής MPGF αφού από την πρώτη ώρα παρουσιάζουν μικρότερη διόγκωση από τα υπόλοιπα δισκία **(Σχήμα Γ.41)**. Τα δισκία από μίγμα πολυμερών παρουσιάζουν διαφορετική συμπεριφορά από ότι τα δισκία πολλαπλών στιβάδων που αποτελούνται από τα ίδια υλικά. Από την μελέτη των αποτελεσμάτων σχετικά με την διόγκωση των δισκίων αυτών παρατηρούνται τα εξής :

- Τα δισκία της συνταγής MMGD διογκώνονται με διαφορετικό τρόπο και όπως παρατηρήθηκε οπτικά λόγω της γρήγορης διάβρωσής τους (θα αναφερθούμε παρακάτω) παρουσιάζουν σχετική αύξηση στην διόγκωση **(Σχήμα Γ.35)**.
- Η παραπάνω συμπεριφορά των δισκίων δεν παρουσιάστηκε στα αντίστοιχα δισκία με Φουροσεμίδη όπου τα δισκία της συνταγής MMGF παρουσιάζουν συνεχή διόγκωση μέχρι το τέλος του πειράματος **(Σχήμα Γ.41)**.

Digitized by Birzeit University Library

➢Τα δισκία των συνταγών MPXD και MPGD παρουσιάζουν την ίδια διόγκωση καθ'ολη την διάρκεια του πειράματος. Η παρουσία του Gantrez στα δισκία από Polyox είχε σαν αποτέλεσμα την μεγάλη διόγκωση των δισκίων. Παρατηρήθηκε ότι κατά την διόγκωση των δισκίων αυτών το Polyox συγκράτησε τα τεμαχίδια του Gantrez, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζει την μετακίνησή τους προς το μέσο διάλυσης. Επίσης παρατηρήθηκε το ίδιο φαινόμενο στα δισκία της συνταγής MPGF μετά από τα 200 λεπτά.

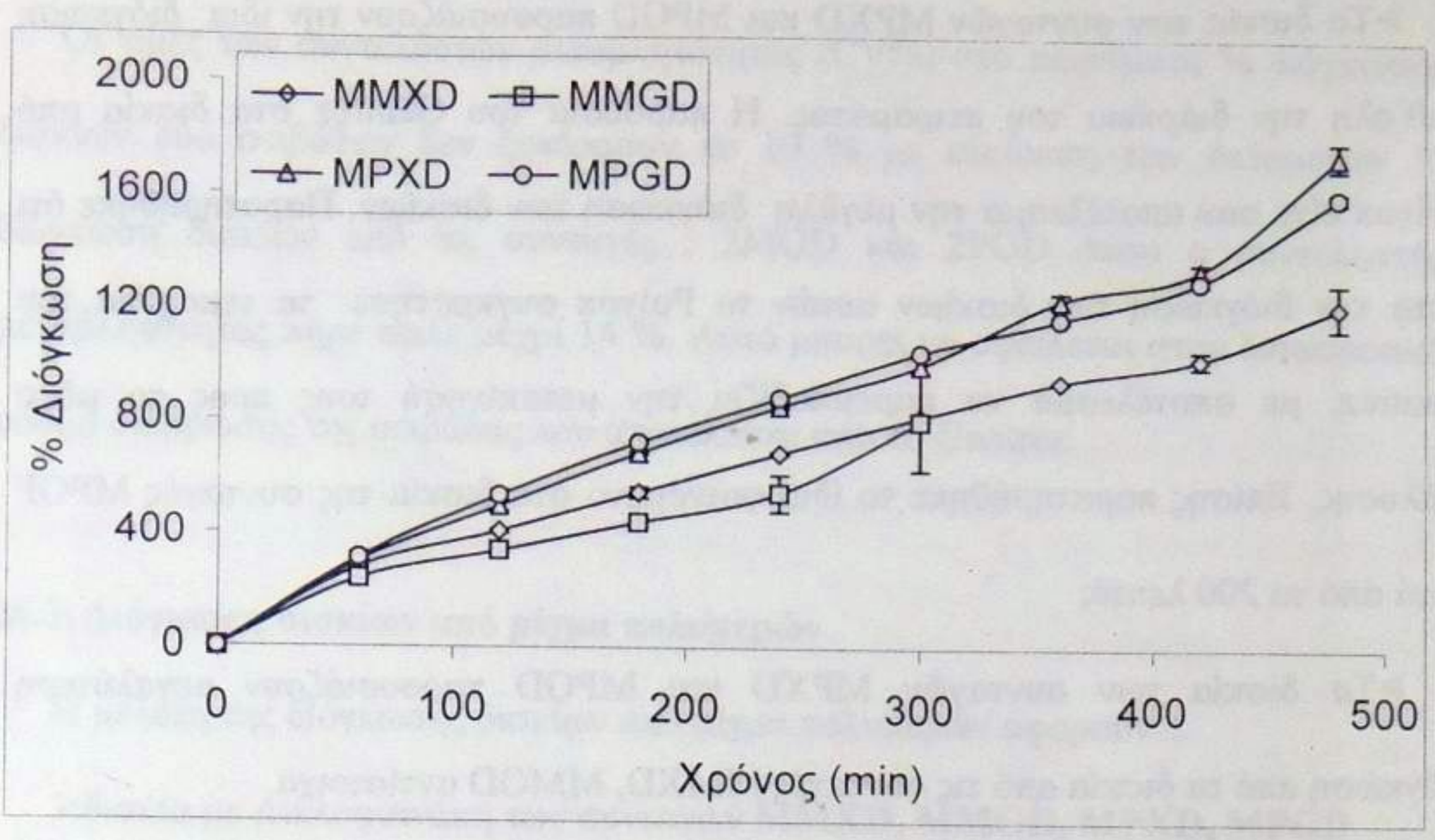
➢Τα δισκία των συνταγών MPXD και MPGD παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση από τα δισκία από τις συνταγές MMXD, MMGD αντίστοιχα.

➢Τα δισκία των συνταγών MMXF και MPXF παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση από τα δισκία MMGF και MPGF. Επίσης τα δισκία των συνταγών MPXF, MPGF παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση από τα δισκία από τις συνταγές MMXF και MMGF.

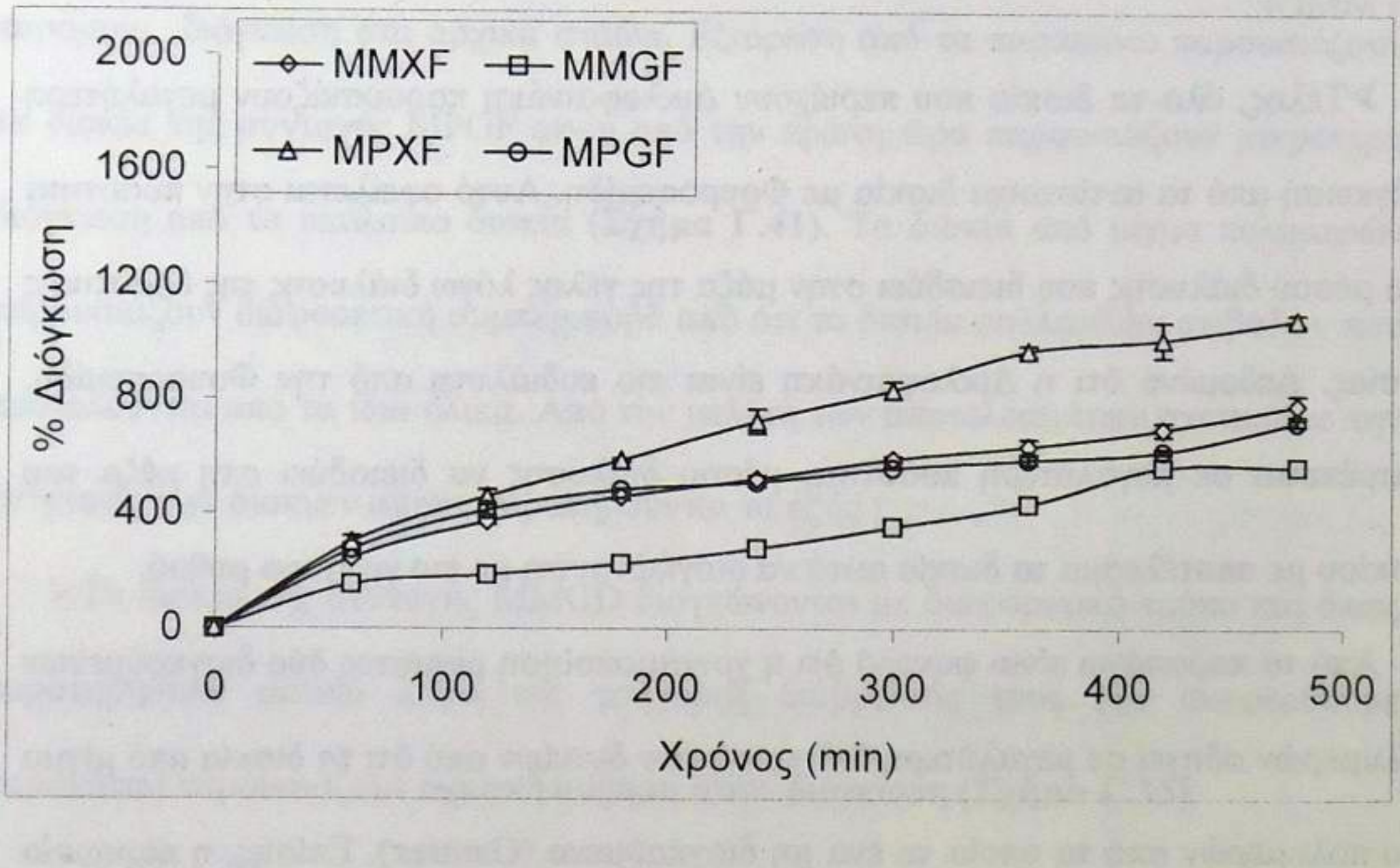
➢Τέλος, όλα τα δισκία που περιέχουν Δικλοφαινάκη παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση από τα αντίστοιχα δισκία με Φουροσεμίδη. Αυτό οφείλεται στην ποσότητα του μέσου διάλυσης που διεισδύει στην μάζα της γέλης λόγω διάλυσης της δραστικής ουσίας. Δεδομένο ότι η Δικλοφαινάκη είναι πιο ευδιάλυτη από την Φουροσεμίδη, επιτρέπεται σε μεγαλύτερη ποσότητα μέσου διάλυσης να διεισδύει στη μάζα του δισκίου με αποτέλεσμα τα δισκία αυτά να διογκώνονται με πιο γρήγορο ρυθμό.

Από τα παραπάνω είναι φανερό ότι η χρησιμοποίηση μίγματος δύο διογκούμενων πολυμερών οδηγεί σε μεγαλύτερη διόγκωση των δισκίων από ότι τα δισκία από μίγμα δύο πολυμερών από τα οποία το ένα μη διογκούμενο (Gantrez). Επίσης, η παρουσία του Polyox στα δισκία έχει σαν αποτέλεσμα την μεγαλύτερη διόγκωση των δισκίων από ότι το Metolose. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Polyox είναι πολυμερές

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.40 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της διόγκωσης δισκίων **από μίγμα πολυμερών** των συνταγών **MMXD**, **MMGD**, **MPXD** και **MPGD** (που περιέχουν Δικλοφαινάκη) σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.41 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της διόγκωσης δισκίων **από μίγμα πολυμερών** των συνταγών **MMXF**, **MMGF**, **MPXF** και **MPGF** (που περιέχουν Φουροσεμίδη) σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

περισσότερο υδρόφιλο και με μεγαλύτερο ρυθμό διόγκωσης, από το Metolose και κατά συνέπεια το αποτέλεσμα αυτό είναι αναμενόμενο.

Οι τιμές των συντελεστών μεταβλητότητας (% CV) δεν ξεπέρασαν το 10 % για όλες τις παραπάνω συνταγές, με εξαίρεση την συνταγή MMGD όπου η τιμή του CV έφθασε το 21 %. Αυτό οφείλεται στην διάβρωση των δισκίων αυτών με πολύ γρήγορο ρυθμό.

Από την σύγκριση των αποτελεσμάτων διόγκωσης των τριών τύπων δισκίων προκύπτει : ότι τα δισκία από μίγμα πολυμερών παρουσιάζουν μικρότερη διόγκωση από τα αντίστοιχα δισκία δύο και τριών στιβάδων. Εξαίρεση από τα παραπάνω εμφανίζουν τα δισκία από μίγμα Polyox / Gantrez της συνταγής MPGD, όπου τα δισκία αυτά παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση από τα αντίστοιχα δισκία δύο και τριών στιβάδων. Στα δισκία της συνταγής αυτής (MPGD), όπως αναφέρθηκε παραπάνω, παρατηρήθηκε ότι η γέλη του Polyox συγκράτησε τα τεμαχίδια του Gantrez, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζει την μετακίνησή τους προς το μέσο διάλυσης. Το γεγονός αυτό είχε σαν αποτέλεσμα τα δισκία της συνταγής MPGD να παρουσιάζουν πολύ μεγάλη διόγκωση. Επίσης προκύπτει ότι τα δισκία δύο και τριών στιβάδων με Δικλοφαινάκη παρουσιάζουν παρόμοια διόγκωση. Ενώ τα δισκία τριών στιβάδων με Φουροσεμίδη παρουσιάζουν μεγαλύτερη διόγκωση σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία δύο στιβάδων.

27. ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΒΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Τα αποτελέσματα των πειραμάτων διάβρωσης παρουσιάζονται στα σχήματα ως % υπόλοιπο της ξηρής μάζας του δισκίου μετά από χρόνο t, σε συνάρτηση με το χρόνο. Κάθε σημείο στις γραφικές απεικονίσεις είναι ο μέσος όρος τριών επαναληπτικών μετρήσεων.

Digitized by Birzeit University Library

27.1. Διάβρωση δισκίων τριών στιβάδων

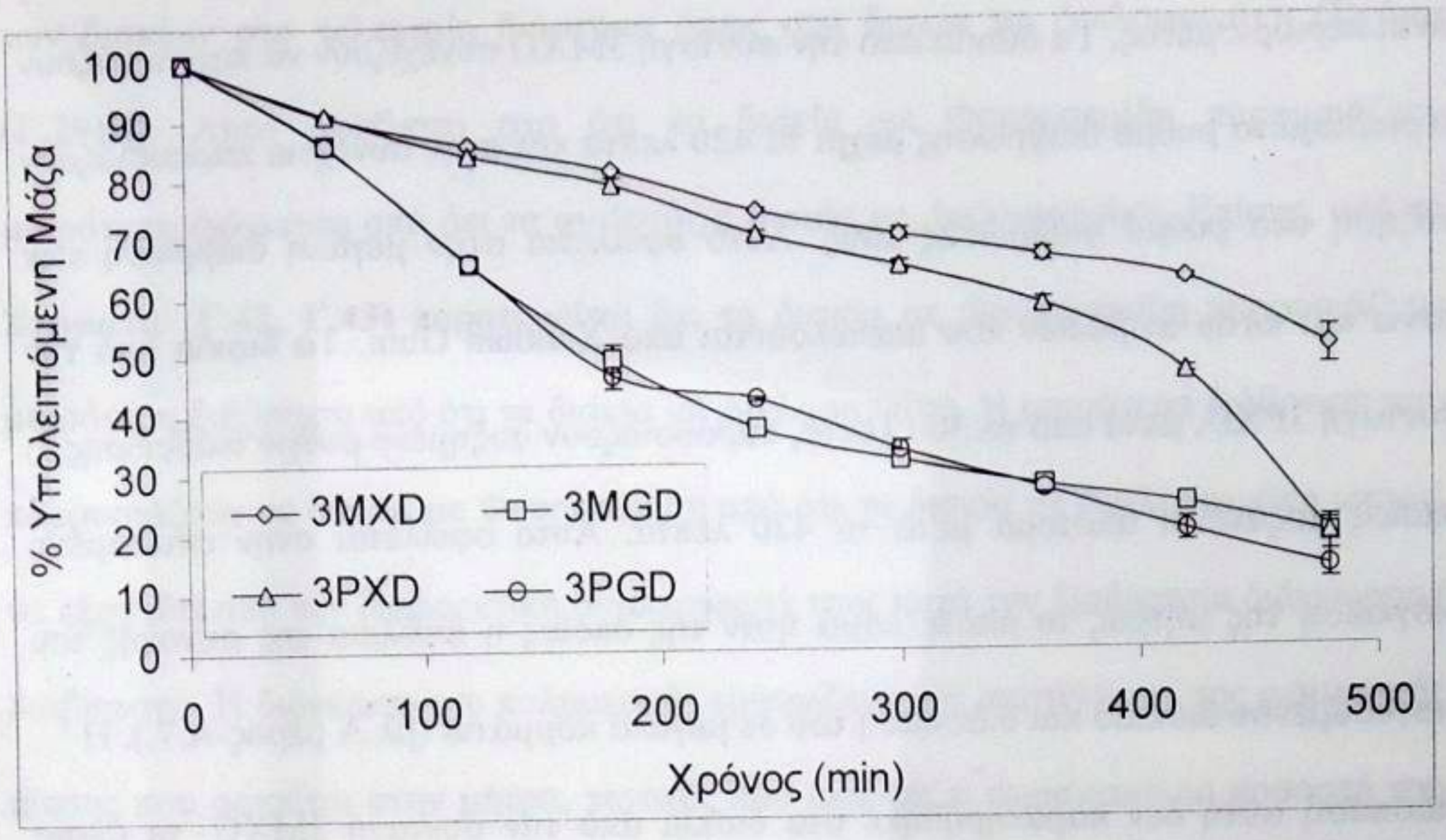
Η μελέτη της διάβρωσης δισκίων τριών στιβάδων αφορούν :

- Δισκία με Δικλοφαινάκη των συνταγών : **3MXD, 3MGD, 3PXD, 3PGD**
- Δισκία με Φουροσεμίδη των συνταγών : **3MXF, 3MGF, 3PXF, 3PGF**

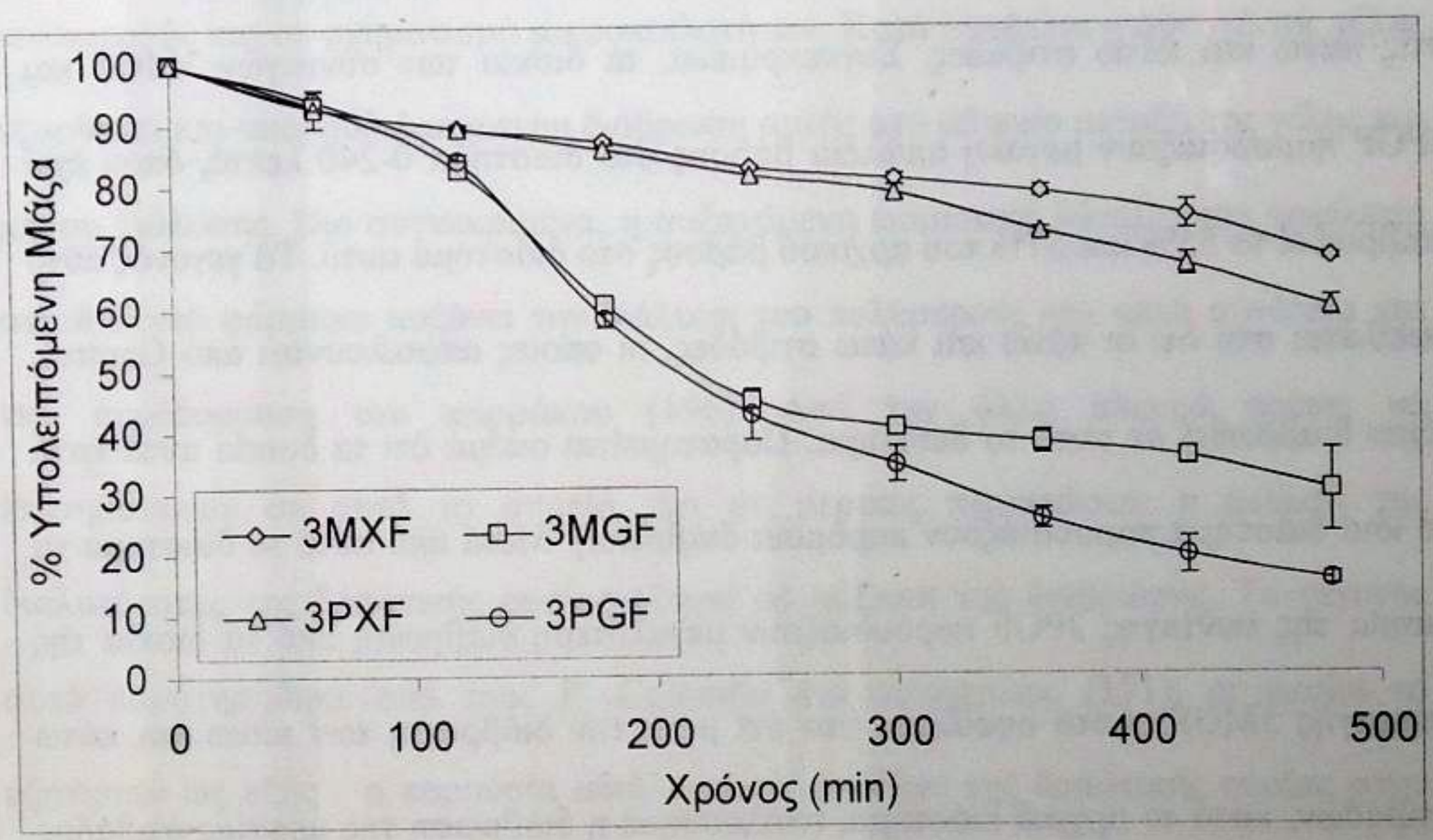
Τα αποτελέσματα μελέτης διάβρωσης δισκίων τριών στιβάδων απεικονίζονται στα **Σχήματα (Γ.42, Γ.43)**. Από τα σχήματα παρατηρείται ότι η παρουσία του Gantrez στις πάνω και κάτω στιβάδες οδήγησε σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους των δισκίων από ότι η παρουσία του Xanthan Gum. Αυτό οφείλεται στο ότι οι στιβάδες που αποτελούνται από Gantrez διαβρώθηκαν ταχύτατα **(Σχήματα (Γ.29, Γ.30))**. Τα δισκία των συνταγών 3MGD και 3PGD παρουσιάζουν μεγάλο ρυθμό διάβρωσης κατά την πρώτη φάση (0-180 λεπτά), όπου έχει διαβρωθεί το 50 % και 54 % του αρχικού βάρους των δισκίων αντίστοιχα. Κατά την φάση αυτή, μεγάλο μέρος των πάνω και κάτω στιβάδων έχει διαβρωθεί. Στην συνέχεια, παρουσιάζουν διάβρωση με μικρότερο ρυθμό μέχρι τα 480 λεπτά, οπότε έχει διαβρωθεί το 82 % και 87 % του αρχικού βάρους, αντίστοιχα. Τα δισκία αυτά παρουσιάζουν την ίδια συμπεριφορά, όσον αφορά την διάβρωσή τους μέχρι τα 360 λεπτά. Πέρα από αυτό το σημείο, τα δισκία από την συνταγή 3PGD παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάβρωση από ότι τα δισκία από την συνταγή 3MGD. Αυτή η διαφορά εμφανίζεται εξαιτίας του γεγονότος ότι μετά τα 300 λεπτά, οι πάνω στιβάδες έχουν διαβρωθεί πλήρως και η μεσαία στιβάδα που αποτελείται από Polyox (3PGD) διαβρώνεται με πιο γρήγορο ρυθμό από ότι η στιβάδα που αποτελείται από Metolose (3MGD).

Τα δισκία από τις συνταγές 3MXD και 3PXD, παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά μέχρι τα 300 λεπτά. Ο ρυθμός διάβρωσης τους σε αυτό το διάστημα

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.42 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της % υπολειπόμενης μάζας (100-% διάβρωσης) δισκίων **τριών στιβάδων** των συνταγών **3MXD**, **3MGD**, **3PXD** και **3PGD** (που περιέχουν Δικλοφαινάκη), σε σχέση με το χρόνο .



Σχήμα Γ.43 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της % υπολειπόμενης μάζας (100-% διάβρωσης) δισκίων **τριών στιβάδων** των συνταγών **3MXF**, **3MGF**, **3PXF** και **3PGF** (που περιέχουν Φουροσεμίδη), σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

είναι περιορισμένος. Τα δισκία από την συνταγή 3MXD συνεχίζουν να παρουσιάζουν περιορισμένο ρυθμό διάβρωσης μέχρι τα 420 λεπτά και στην συνέχεια παρουσιάζουν αύξηση στο ρυθμό διάβρωσής τους. Αυτό οφείλεται στην μεγάλη διάβρωση των πάνω και κάτω στιβάδων που αποτελούνται από Xanthan Gum. Τα δισκία από την συνταγή 3PXD, μετά από τα 300 λεπτά, παρουσιάζουν αυξημένο ρυθμό διάβρωσης, ο οποίος αυξάνεται απότομα μετά τα 420 λεπτά. Αυτό οφείλεται στην εκτεταμένη διόγκωση της μήτρας το αποτέλεσμα ήταν της οποίας η απώλεια της συνοχής του διογκούμενου δισκίου και διάσπασή του σε μεγάλα κομμάτια (βλ.Α μέρος-Α.7.). Η διάσπαση αυτή δεν παρατηρήθηκε στα δισκία από την συνταγή 3MXG, τα όποια παρουσίαζαν μικρότερη διόγκωση.

Τα δισκία με Φουροσεμίδη παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά με τα δισκία με Δικλοφαινάκη, όσον αφορά την παρουσία του Gantrez και Xanthan Gum στις πάνω και κάτω στιβάδες. Συγκεκριμένα, τα δισκία των συνταγών 3MGF και 3PGF παρουσιάζουν μεγάλη απώλεια βάρους στο διάστημα 0-240 λεπτά, όπου έχει διαβρωθεί το 55% και 57% του αρχικού βάρους στο διάστημα αυτό. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι οι πάνω και κάτω στιβάδες, οι οποίες αποτελούνται από Gantrez, είχαν διαβρωθεί σε αυτό το διάστημα. Παρατηρείται ακόμα ότι τα δισκία αυτά κατά το ίδιο διάστημα παρουσιάζουν παρόμοια διάβρωση. Μετά από αυτό το διάστημα τα δισκία της συνταγής 3PGF παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάβρωση από τα δισκία της συνταγής 3MGF. Αυτό οφείλεται στο ότι μετά την διάβρωση των πάνω και κάτω στιβάδων, κατά το αρχικό διάστημα, ακολούθησε η διάβρωση της μεσαίας στιβάδας η οποία αποτελείται από Metolose στα δισκία της συνταγής 3MGF και από Polyox στα δισκία της συνταγής 3PGF και όπως αναφέραμε πιο πάνω το Polyox διαβρώνεται πιο γρήγορα από το Metolose. Από το **Σχήμα (Γ.43)** παρατηρείται ότι τα δισκία των συνταγών 3MXF και 3PXF δεν παρουσιάζουν την απότομη διάβρωση και διάσπαση

Digitized by Birzeit University Library

των δισκίων στο τελευταίο διάστημα όπως στα δισκία με Δικλοφαινάκη **(Σχήμα (Γ.29Β))**. Αυτό οφείλεται στο ότι τα δισκία με Φουροσεμίδη παρουσιάζουν μικρότερη διόγκωση από ότι τα αντίστοιχα δισκία με Δικλοφαινάκη. Επίσης, από τα **Σχήματα (Γ.42, Γ.43)** παρατηρείται ότι τα δισκία με Φουροσεμίδη παρουσιάζουν μικρότερη διάβρωση από ότι τα δισκία με Δικλοφαινάκη. Η μικρότερη διάβρωση που παρουσιάζουν τα δισκία με Φουροσεμίδη από ότι τα δισκία με Δικλοφαινάκη μπορεί να εξηγηθεί από την διαφορετική συμπεριφορά τους κατά την διαδικασία διόγκωσης / διάβρωσης. Η διόγκωση του πολυμερούς εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της ωσμωτικής πίεσης που ασκείται στην μήτρα, γεγονός που επηρεάζει σημαντικά το ποσοστό του μέσου διάλυσης που εισέρχεται στο εσωτερικό της μήτρας (βλ. Α μέρος-Α5). Όταν αυξάνεται η διαλυτότητα του φαρμάκου, η αυξανόμενη ωσμωτική πίεση επιταχύνει την διείσδυση ύδατος στην μήτρα, οδηγώντας σε υψηλό βαθμό διόγκωσης του πολυμερούς και σε σχηματισμό μικροκοιλοτήτων. Κατά συνέπεια η συνοχή της γέλης εξασθενεί και ακολουθεί ταχύτερη διάβρωση αυτής στο μέτωπο μεταξύ της γέλης και μέσου διάλυσης. Πιο συγκεκριμένα, η αυξανόμενη ωσμωτική δύναμη που οφείλεται στο διαλυτό φάρμακο αυξάνει την διάλυση του πολυμερούς και κατά συνέπεια και την αποδέσμευση του φαρμάκου (196). Από την άλλη πλευρά πρέπει να επισημάνουμε σε αυτό το σημείο, ότι σε μερικές περιπτώσεις η μείωση της διαλυτότητας της δραστικής ουσίας οδηγεί σε αύξηση της διάβρωσης. Το γεγονός αυτό παρατηρήθηκε από τους P. Colombo και συνεργάτες (191), οι οποίοι το εξήγησαν ως εξής : η παρουσία αδιάλυτων τεμαχιδίων της δραστικής ουσίας στην μάζα της γέλης αυξάνει την τάση της μήτρας προς την διάβρωση λόγω της μείωσης της συνοχής της γέλης.

Τέλος, για τα δισκία των συνταγών 3MGF και 3PGF παρατηρήθηκε, κατά την διάρκεια των πειραμάτων, μετά από την πρώτη ώρα απόσπαση αδιάλυτων τεμαχιδίων

Digitized by Birzeit University Library

πολυμερούς ή/και δραστικής ουσίας από τις στιβάδες Gantrez. Τα τεμαχίδια αυτά παρέμεναν στο πυθμένα του ποτηριού διάλυσης και διαλύθηκαν με αργό ρυθμό. Το γεγονός αυτό παρατηρήθηκε επίσης για τα δισκία με Δικλοφαινάκη αλλά σε πολύ μικρότερο ρυθμό και μόνο κατά την πρώτη ώρα Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στην πιθανή επίδραση της υδατοδιαλυτότητας της περιεχόμενης δραστικής ουσίας ή/και στο διαφορετικό μέγεθος σωματιδίων των δραστικών ουσιών. Για παράδειγμα, οι Touitou (197) και συνεργάτες βρήκαν ότι σε μήτρες με το ίδιο πολυμερές, αλλά με δραστικές ουσίες διαφορετικής διαλυτότητας, άλλοτε εμφάνιζαν και άλλοτε δεν εμφάνιζαν καταθρυμματισμό, με τρόπο που συνδεόταν με τις φυσικοχημικές ιδιότητες της περιεχόμενης ουσίας.

Οι τιμές του συντελεστή μεταβλητότητας για δισκία από τις συνταγές 3MXD, 3PXD, 3MXF και 3PXF δεν ξεπέρασαν το 10 %. Στην περίπτωση των δισκίων από τις συνταγές 3MGD, 3PGD, 3MGF και 3PGF ο συντελεστής μεταβλητότητας εμφάνισε τιμές μέχρι 22 %. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι μεγαλύτερες τιμές παρατηρήθηκαν στις δύο τελευταίες τιμές του πειράματος.

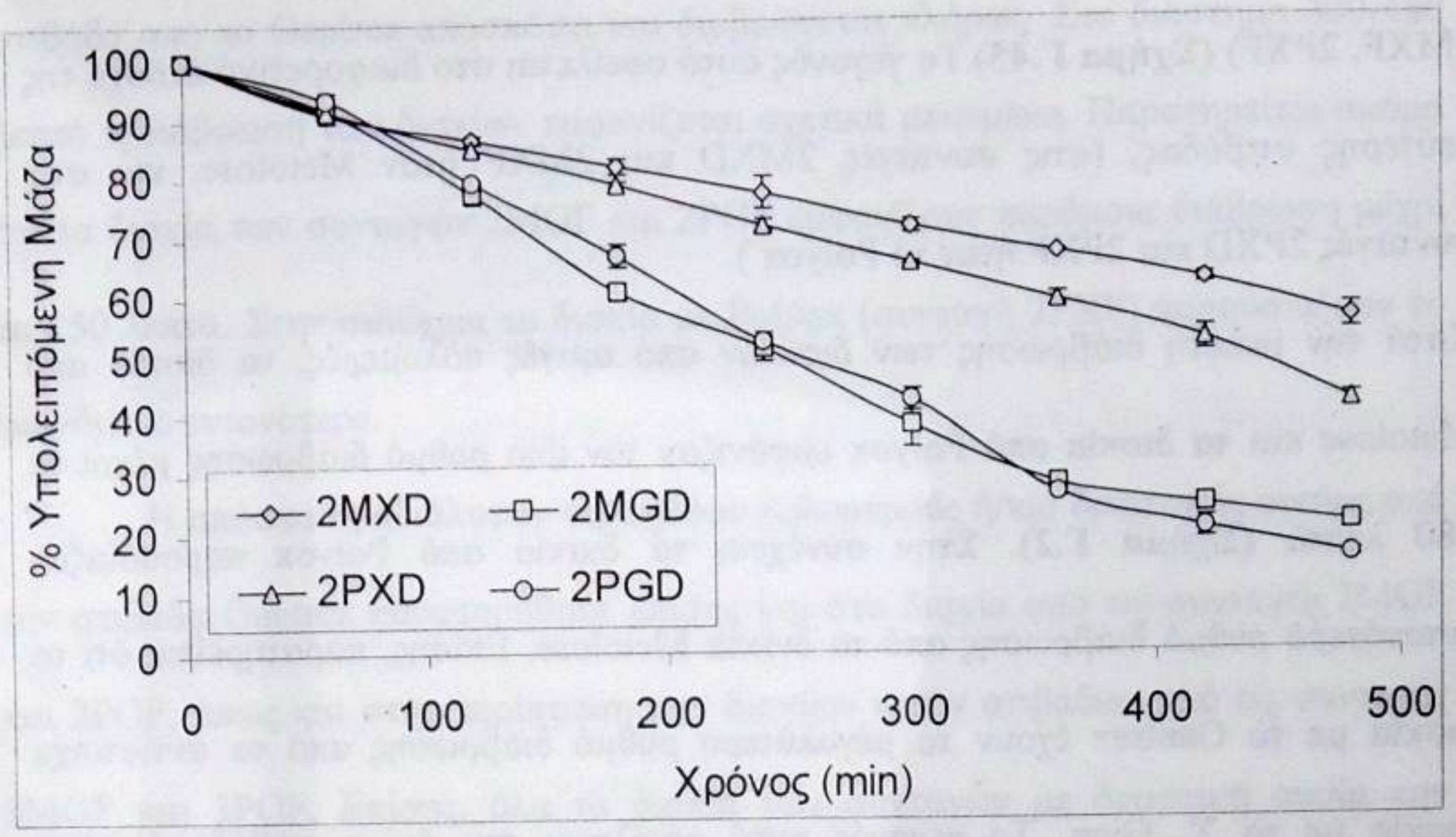
27.2. Διάβρωση δισκίων δύο στιβάδων

Η μελέτη της διάβρωσης δισκίων δύο στιβάδων αφορούν :

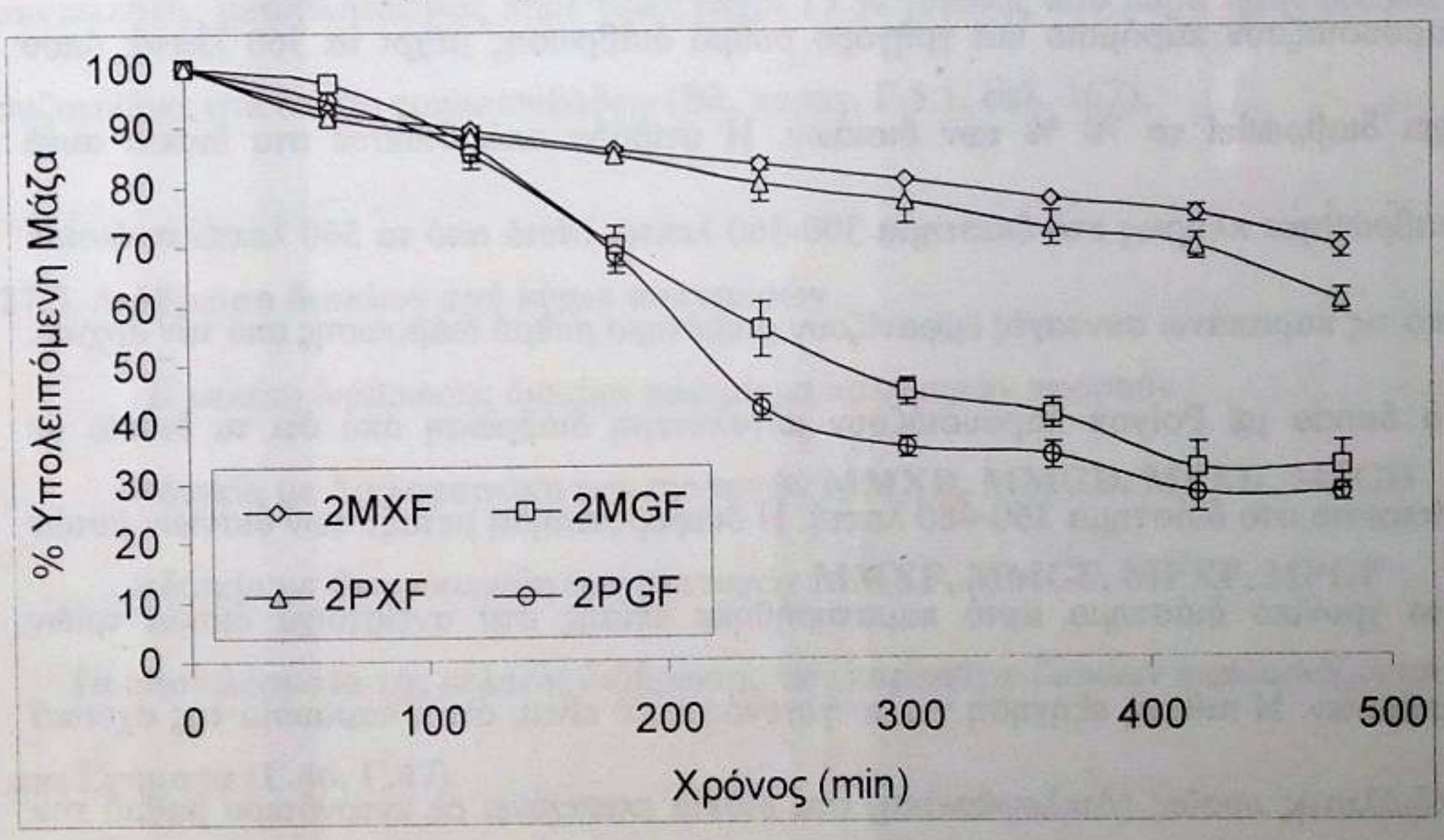
- δισκία με Δικλοφαινάκη των συνταγών **2MXD, 2MGD, 2PXD, 2PGD**
- δισκία με Φουροσεμίδη των συνταγών **2MXF, 2MGF, 2PXF, 2PGF**

Στα δισκία που η μία στιβάδα αποτελείται από Xanthan Gum (συνταγές 2MXD, 2PXD) διαβρώνονται με το ίδιο ρυθμό στα πρώτα 180 λεπτά (**Σχήμα Γ.44**). Μετά τον χρονικό αυτό διάστημα τα δισκία με Polyox (συνταγή 2PXG) παρουσιάζουν μεγαλύτερο ρυθμό διάβρωσης από τα δισκία με Metolose (συνταγή 2MXD). Την συμπεριφορά αυτή επίσης παρουσιάζουν και τα δισκία με Φουροσεμίδη (συνταγές

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.44 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και την τυπικών αποκλίσεων της % υπολειπόμενης μάζας (100-% διάβρωσης) δισκίων **δύο στιβάδων** των συνταγών **2MXD**, **2MGD**, **2PXD** και **2PGD** (που περιέχουν Δικλοφαινάκη), σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.45 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και την τυπικών αποκλίσεων της % υπολειπόμενης μάζας (100-% διάβρωσης) δισκίων **δύο στιβάδων** των συνταγών **2MXF**, **2MGF**, **2PXF** και **2PGF** (που περιέχουν Φουροσεμίδη), σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

2MXF, 2PXF) **(Σχήμα Γ.45)**.Το γεγονός αυτό οφείλεται στο διαφορετικό έκδοχο της δεύτερης στιβάδας, (στις συνταγές 2MXD και 2MXF ήταν Metolose, και στις συνταγές 2PXD και 2PXF ήταν το Polyox).

Κατά την μελέτη διάβρωσης των δισκίων από αμιγές πολυμερές, τα δισκία από Metolose και τα δισκία από Polyox εμφάνιζαν τον ίδιο ρυθμό διάβρωσης μέχρι τα 180 λεπτά **(Σχήμα Γ.2)**. Στην συνέχεια τα δισκία από Polyox παρουσίαζαν εντονότερο ρυθμό διάβρωσης από τα δισκία Metolose. Επίσης, παρατηρείται ότι τα δισκία με το Gantrez έχουν το μεγαλύτερο ρυθμό διάβρωσης από τα αντίστοιχα δισκία με το X. Gum. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η στιβάδα Gantrez διαβρώνεται ενώ η στιβάδα X. Gum διογκώνεται και μετά διαβρώνεται **(Σχήματα (Γ.31-Γ.34))**.

Παρατηρείται ακόμα, ότι τα δισκία από τις συνταγές 2MGD και 2PGD παρουσιάζουν παρόμοιο και γρήγορο ρυθμό διάβρωσης μέχρι τα 360 λεπτά, όπου έχει διαβρωθεί το 70 % των δισκίων. Η στιβάδα από Gantrez στα δισκία αυτά διαβρώθηκε πλήρως στο διάστημα 300-360 λεπτά. Μετά από τα 360 λεπτά τα δισκία από τις παραπάνω συνταγές εμφανίζουν μικρότερο ρυθμό διάβρωσης από τον αρχικό. Τα δισκία με Polyox παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάβρωση από ότι τα δισκία με Metolose στο διάστημα 360-480 λεπτά. Η διαφοροποίηση μεταξύ των δισκίων αυτών στο χρονικό διάστημα αυτό παρατηρήθηκε επίσης στα αντίστοιχα δισκία τριών στιβάδων. Η πιθανή εξήγηση για το γεγονός αυτό είναι, ότι η παρουσία της σχετικά ευδιάλυτης ουσίας (Δικλοφαινάκη) στα δισκία επιταχύνει σε εντονότερο βαθμό την διάβρωση του Metolose από ότι το Polyox.

Τα δισκία των συνταγών 2MGF και 2PGF παρουσιάζουν, κατά την πρώτη ώρα, μικρό ρυθμό διάβρωσης. Στην συνέχεια, στο διάστημα δηλαδή 60-300 λεπτά παρουσιάζουν πολύ γρήγορο ρυθμό διάβρωσης, όπου και σε αυτό το διάστημα η

Digitized by Birzeit University Library

στιβάδα από το Gantrez αποσπάται και διαβρώνεται πλήρως. Στο διάστημα 300-480 λεπτά η διάβρωση των δισκίων εμφανίζεται σχετικά μειωμένη. Παρατηρείται ακόμα ότι τα δισκία των συνταγών 2MGF και 2PGF εμφανίζουν παρόμοια διάβρωση μέχρι τα 150 λεπτά. Στην συνέχεια τα δισκία με Polyox (συνταγή 2PXF) παρουσιάζουν το φαινόμενο εντονότερα.

Η απόσπαση αδιάλυτων τεμαχιδίων πολυμερούς ή/και δραστικής ουσίας από την στιβάδα Gantrez παρατηρήθηκε επίσης και στα δισκία από τις συνταγές 2MGF και 2PGF, όπως και στην περίπτωση των δισκίων τριών στιβάδων από τις συνταγές 3MGF και 3PGF. Επίσης, όλα τα δισκία των συνταγών με δραστική ουσία την Δικλοφαινάκη παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάβρωση από τα αντίστοιχα δισκία με δραστική ουσία την Φουροσεμίδη. Στα δισκία δύο στιβάδων οι τιμές των CV δεν ξεπέρασαν τα 9 % με εξαίρεση τα δισκία από την συνταγή 2MGF όπου ο συντελεστής μεταβλητότητας πήρε τιμές μέχρι 13 % γεγονός που παρατηρήθηκε και συζητήθηκε στα δισκία τριών στιβάδων (Βλ. παραγ. Γ.5.1, σελ. 167).

27.3. Διάβρωση δισκίων από μίγμα πολυμερών

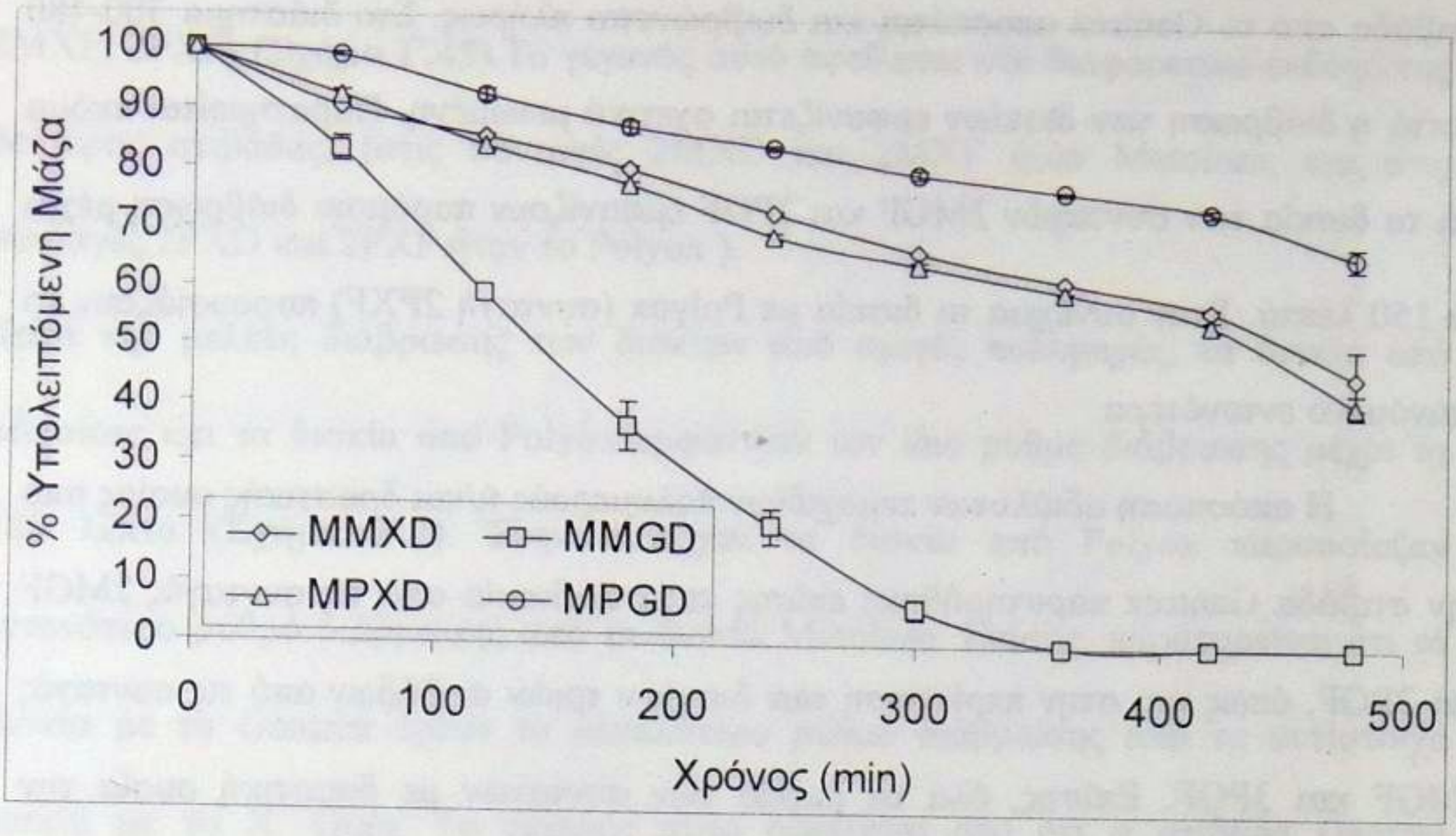
Η μελέτη διάβρωσης δισκίων από μίγμα πολυμερών αφορούν :

- δισκία με Δικλοφαινάκη των συνταγών **MMXD, MMGD, MPXD, MPGD**
- δισκία με Φουροσεμίδη των συνταγών **MMXF, MMGF, MPXF, MPGF**

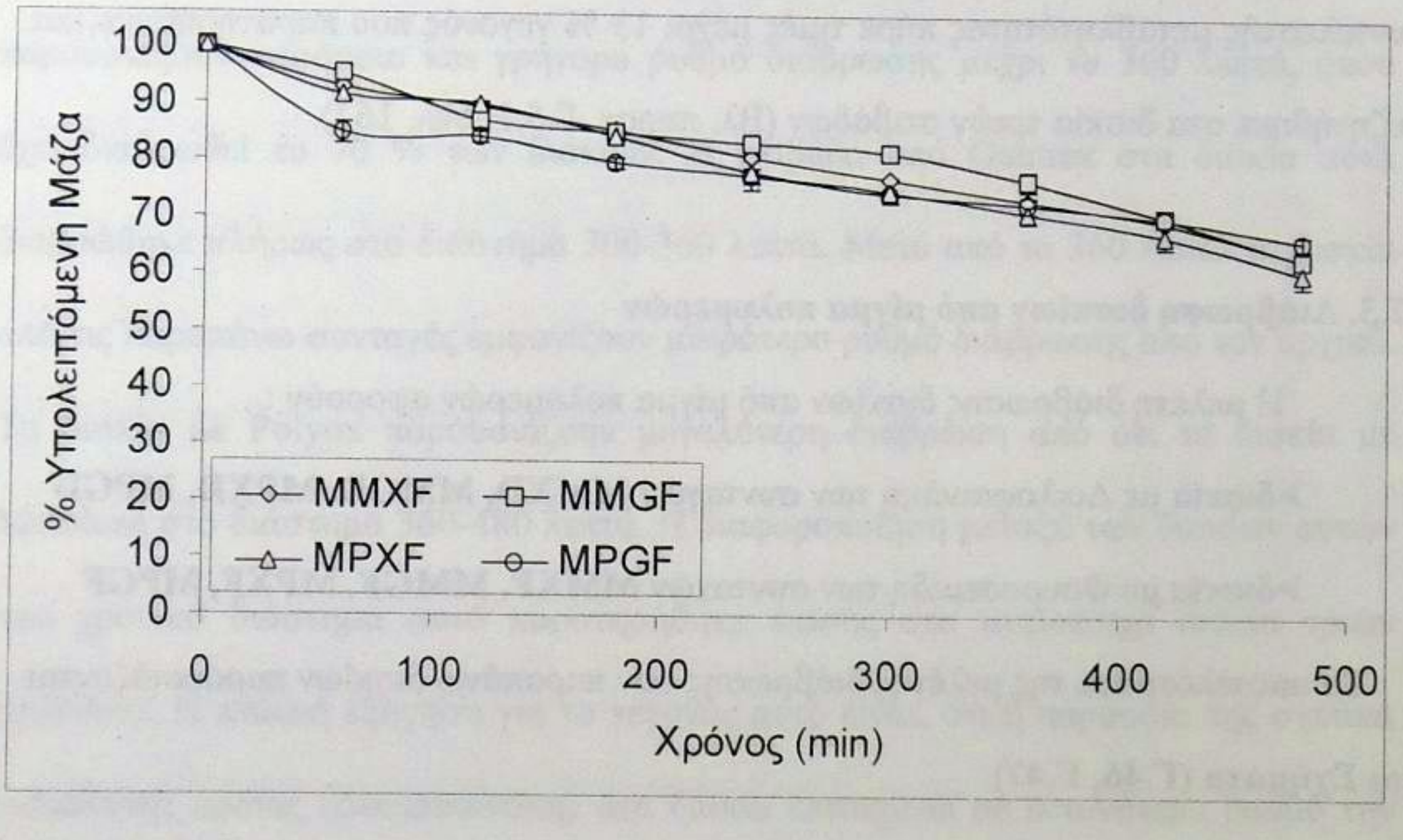
Τα αποτελέσματα της μελέτης διάβρωσης των παραπάνω δισκίων παρουσιάζονται στα **Σχήματα (Γ.46, Γ.47)**.

Η συμπεριφορά των δισκίων από μίγμα Polyox/Gantrez με Δικλοφαινάκη ή Φουροσεμίδη δεν ήταν αναμενόμενη. Όπως ήδη είχε αναφερθεί, το Polyox είναι διογκούμενο πολυμερές και παρουσιάζει μεγάλη διάβρωση, το δε Gantrez είναι μη διογκούμενο αλλά διαβρώνεται πολύ γρήγορα **(Σχήμα (Γ.35))**. Τα δισκία από μίγμα

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.46 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της % υπολειπόμενης μάζας (100-% διάβρωσης) δισκίων **από μίγμα πολυμερών** των συνταγών **MMXD**, **MMGD**, **MPXD** και **MPGD**(που περιέχουν Δικλοφαινάκη), σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.47 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της % υπολειπόμενης μάζας (100-% διάβρωσης) δισκίων **από μίγμα πολυμερών** των συνταγών **MMXF**, **MMGF**, **MPXF** και **MPGF**(που περιέχουν Φουροσεμίδη), σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

αυτών, παρουσιάζουν μεγάλη διόγκωση και πολύ μικρή διάβρωση. Η συμπεριφορά αυτή πιθανότητα εξηγείται ως εξής : κατά την διάρκεια των πειραμάτων παρατηρήθηκε οπτικά ότι η διογκούμενη μάζα του Polyox συνεκράτησε τα τεμαχίδια του Gantrez μέσα στην στιβάδα γέλης μη αφήνοντάς τους να έλθουν σε άμεση επαφή με το μέσο διάλυσης με αποτέλεσμα να μην διαλυθούν. Από την άλλη πλευρά η παρουσία των τεμαχιδίων Gantrez στην στιβάδα γέλης του Polyox οδήγησε σε αυξημένη ανθεκτικότητα της γέλης (σε σχέση με την γέλη που παρουσίασαν δισκία από Polyox μόνο) με αποτέλεσμα την μείωση της διάβρωσης της γέλης.

Τα δισκία του ιδίου μίγματος άλλα με Φουροσεμίδη έχουν διαφορετική συμπεριφορά. Τα δισκία αυτά παρουσιάζουν σχετική διάβρωση στα πρώτα 150 λεπτά, μετά από το διάστημα αυτό μειώνεται ο ρυθμός διάβρωσής τους μέχρι το τέλος του πειράματος. Πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι κατά την διάρκεια των πειραμάτων, παρατηρήθηκε ότι η στιβάδα γέλης σχηματίστηκε μετά από 150 λεπτά.

Αυτό το φαινόμενο μπορεί ίσως να εξηγηθεί με βάση την διαφορετική κατάσταση που δημιουργείται στην επιφάνεια της μήτρας κατά την διόγκωσή της, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια. Έτσι στην περίπτωση μίας σχετικά διαλυτής δραστικής ουσίας (Δικλοφαινάκη), τα τεμαχίδια της στην επιφάνεια του δισκίου διαλύονται κατά την επαφή του με το υγρό, αφήνοντας κενά τα οποία στην συνέχεια καλύπτονται γρήγορα από τα μόρια του υγρού, με αποτέλεσμα την γρήγορη διόγκωση του πολυμερούς και σχηματισμού στιβάδας γέλης. Αντίθετα, στη περίπτωση μίας δυσδιάλυτης ουσίας (Φουροσεμίδη), τα τεμαχίδιά της παραμένουν αδιάλυτα στην μικρή ποσότητα υγρού που διεισδύει στην μήτρα με αποτέλεσμα να παρεμποδίζουν και φράσσουν την είσοδο του υγρού ώστε να καθυστερούν την διόγκωση του πολυμερούς και το σχηματισμό της στιβάδας γέλης που προσδίδει συνοχή στη μήτρα. Έτσι, στα αρχικά στάδια, τα δισκία με Φουροσεμίδη, λόγω καθυστέρησης

Digitized by Birzeit University Library

σχηματισμού στιβάδας γέλης, δεν συγκρατούν τα τεμαχίδια του το Gantrez που βρίσκονται στην επιφάνεια, με αποτέλεσμα να παρατηρηθεί μεγάλος ρυθμός διάβρωσης των δισκίων. Στην συνέχεια, όταν αρχίζει σχηματισμός της γέλης, το Polyox συγκρατεί τα τεμαχίδια του Gantrez μέσα στην γέλη με αποτέλεσμα να μειωθεί ο ρυθμός διάβρωσης των δισκίων.

Τα δισκία από το μίγμα Metolose/Gantrez με Δικλοφαινάκη παρουσιάζουν πολύ αυξημένη διάβρωση από την αρχή, μέχρι να διαλυθούν εντελώς μετά από 360 λεπτά **(Σχήμα (Γ.35))**. Τη συμπεριφορά αυτή δεν εμφανίζουν τα δισκία από το ίδιο μίγμα άλλα με την Φουροσεμίδη, όπου τα δισκία αυτής παρουσιάζουν μικρή διάβρωση (μόλις 37 % του αρχικού βάρους μετά από 480 λεπτά). Η συμπεριφορά αυτή πιθανότητα εξηγείται ως εξής : κατά την διάρκεια των πειραμάτων παρατηρήθηκε οπτικά ότι στα δισκία με Δικλοφαινάκη δεν σχηματίστηκε στιβάδα γέλης με αποτέλεσμα την γρήγορη διάβρωσή τους. Αντίθετα, στα δισκία με Φουροσεμίδη σχηματίστηκε στιβάδα γέλης γεγονός που προσδίδει συνοχή στη μήτρα.

Τα δισκία από μίγματα Metolose/Xanthan Gum και Polyox/Xanthan Gum με Δικλοφαινάκη παρουσιάζουν παρόμοια διάβρωση μέχρι τα 420 λεπτά (42 % και 41 % του αρχικού βάρους). Στην συνέχεια τα δισκία με Polyox παρουσιάζουν σχετικά αυξημένη διάβρωση από ότι τα δισκία με Metolose στο διάστημα 420-480 λεπτά. Τα δισκία από τις αντίστοιχες συνταγές αλλά με Φουροσεμίδη παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά μεταξύ τους καθ'όλη την διάρκεια του πειράματος. Τέλος, τα δισκία από μίγματα Metolose/Xanthan Gum και Polyox/Xanthan Gum με Φουροσεμίδη παρουσιάζουν μικρότερη διάβρωση από ότι τα δισκία από τα αντίστοιχα μίγματα με Δικλοφαινάκη. Οι τιμές CV από μίγμα πολυμερών δεν ξεπέρασαν το 5 %, εκτός από τα δισκία MMGD όπου ο CV πήρε τιμές μέχρι 28 %.

Digitized by Birzeit University Library

Από τα αποτελέσματα της διάβρωσης των τριών τύπων δισκίων προκύπτει ότι τα δισκία τριών και δύο στιβάδων καθώς και τα δισκία από μίγμα πολυμερών τα οποία αποτελούνται από Metolose και X.Gum ή από Polyox και X.Gum είτε με την Δικλοφαινάκη είτε με την Φουροσεμίδη παρουσιάζουν παρόμοια διάβρωση. Προκύπτει ακόμα ότι τα δισκία από μίγμα πολυμερών τα οποία αποτελούνται από Metolose και Gantrez ή Polyox και Gantrez παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλή διάβρωση σε σχέση με τα δισκία πολλαπλών στιβάδων τα οποία αποτελούνται από τα ίδια υλικά. Συγκεκριμένα, η % υπολειπόμενη μάζα μετά από 8 ώρες για τα δισκία των συνταγών MPGD, MMGF και MPGF ήταν 67%, 63% και 66% αντίστοιχα. Ενώ για τα δισκία τριών στιβάδων των συνταγών 3PGD, 3MGF και 3PGF ήταν13%, 29% και15% αντίστοιχα και για τα δισκία δύο στιβάδων των συνταγών 2PGD, 2MGF και 2PGF ήταν 16%,32% και 29% αντίστοιχα. Σε εξαίρεση από τα παραπάνω βρίσκονται τα δισκία της συνταγής MMGD τα οποία παρουσιάζουν γρηγορότερο ρυθμό διάβρωσης (διαλύθηκαν μετά από την $6^{η}$ ώρα) σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία δύο και τριών στιβάδων όπου η % υπολειπόμενη μάζα μετά από 8 ώρες ήταν 21% και18% αντίστοιχα. Επίσης προκύπτει ότι τα δισκία τριών στιβάδων τα οποία αποτελούνται από Metolose και Gantrez παρουσιάζουν αυξημένη διάβρωση σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία δύο στιβάδων για τις δύο δραστικές ουσίες. Το αποτέλεσμα αυτό είναι αναμενόμενο διότι στα δισκία τριών στιβάδων το Gantrez βρίσκεται στις πάνω και κάτω στιβάδες με αποτέλεσμα η διάβρωση των δισκίων να γίνεται και από τις δύο αυτές στιβάδες. Αντίθετα στην περίπτωση δισκίων δύο στιβάδων το Gantrez βρίσκεται μόνο σε μία στιβάδα του δισκίου και η διάβρωση του Gantrez γίνεται μόνο από μία στιβάδα.

Digitized by Birzeit University Library

27.4. Συνοπτική παρουσίαση της συμπεριφοράς των εκδόχων που μελετήθηκαν

Στο σημείο αυτό θεωρήθηκε σκόπιμο να γίνει μία συνοπτική παρουσίαση της συμπεριφοράς των μεμονωμένων πολυμερών ή/και των συνδυασμών τους, σχετικά με την διόγκωση και διάβρωση.

1) Metolose 100.000SR-90SH

☞ μη ιονικό , μη τοξικό, υδρόφιλο πολυμερές κατάλληλο για παρασκευή συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

☞ Τα δισκία από το Metolose παρουσιάζουν τα εξής χαρακτηριστικά :

- μεγάλη διόγκωση (αύξηση βάρους 40% μετά από 8 ώρες),
- μικρή διάβρωση (απώλεια βάρους 7% μετά από 8 ώρες),
- διογκώνονται κύρια κατά άξονα και
- το πάχος της στιβάδας γέλης αυξανόταν καθ' όλη την διάρκεια του πειράματος (8 ώρες).

☞ Η παρουσία της Δικλοφαινάκης στα δισκία Metolose βρέθηκε ότι μειώνει την διόγκωση των δισκίων και αυξάνει την διάβρωσή τους.

2) Polyox. 7.10^6

☞ μη ιονικό, μη τοξικό, υδρόφιλο πολυμερές με δομή πλέγματος (cross-linked)

☞ Τα δισκία από το Polyox παρουσιάζουν τα εξής χαρακτηριστικά :

- γρήγορη και μεγάλη διόγκωση (η αύξηση βάρους ήταν 935% μετά από 8 ώρες),
- αυξημένη διάβρωση (η απώλεια βάρους ήταν 31% μετά από 8 ώρες)
- η γέλη πού δημιουργείται γύρω από τα δισκία είναι γενικά χαλαρή
- διογκώνονται προς όλες τις διαστάσεις
- Το πάχος της στιβάδας γέλης αυξάνεται με πολύ γρήγορο ρυθμό ώστε μετά από 5 ώρες, ο υαλώδης πυρήνας του δισκίου είχε εξαφανιστεί.

Digitized by Birzeit University Library

3) Xanthan Gum

☞ ανιονικός πολυσακχαρίτης, μη τοξικό, υδρόφιλο πολυμερές.

☞ η συμπεριφορά του X.Gum δεν επηρεάζεται από το pH σε μία ευρεία περιοχή τιμών.

☞ Τα δισκία από το X. Gum παρουσιάζουν τα εξής χαρακτηριστικά :

- ταχεία και μεγάλη διόγκωση(ή αύξηση βάρους ήταν 1700% μετά από 8 ώρες)
- μεγάλη διάβρωση (η απώλεια βάρος ήταν 80% μετά από 8 ώρες)
- η γέλη που δημιουργείται γύρω από τα δισκία είναι πολύ χαλαρή και παρατηρήθηκε απόσπαση τεμαχιδίων από την περιφερειακή στιβάδα γέλης πριν να επέλθει η πραγματική διάλυση του πολυμερούς.
- Τα δισκία διογκώνονται προς όλες τις διαστάσεις.

4) Gantrez AN

☞ μη τοξικό, αδιάλυτο στο νερό,

☞ όταν εμβαπτισθεί στο νερό ενυδατώνεται και μετατρέπεται σε Gantrez S, το οποίο είναι υδατοδιαλυτό.

☞ Τα δισκία από το Gantrez παρουσιάζουν τα εξής χαρακτηριστικά :

- δεν διογκώνονται
- εμφανίζουν μεγάλη διάβρωση όπου μετά από 7 ώρες διαλύονται πλήρως.

5) Η παρουσία του X.Gum ή/και του Polyox στα δισκία πολλαπλών στιβάδων είχε σαν αποτέλεσμα την αυξημένη διόγκωση των δισκίων σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία με Gantrez ή/και Metolose.

6) Η παρουσία του Gantrez ή/και του Polyox στα δισκία πολλαπλών στιβάδων είχε σαν αποτέλεσμα την αυξημένη διάβρωση των δισκίων σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία με X.Gum ή/και Metolose.

Digitized by Birzeit University Library

7) Στα δισκία από μίγμα πολυμερών βρέθηκε ότι τα δισκία της συνταγής Gantrez / Polyox παρουσίαζαν πολύ μεγάλη διόγκωση και μικρή διάβρωση. Αντίθετα, τα δισκία της συνταγής Gantrez / Metolose παρουσίαζαν μικρή διόγκωση και μεγάλη διάβρωση.

8) Η αύξηση της διαλυτότητας της δραστικής ουσίας είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της διόγκωσης και της διάβρωσης των δισκίων.

28. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Τα αποτελέσματα της μελέτης αποδέσμευσης δίνονται στα σχήματα ως το % αθροιστικό ποσό αποδεσμευμένης ουσίας συναρτήσει του χρόνου. Στις καμπύλες των σχημάτων, κάθε σημείο είναι ο μέσος όρος τριών επαναληπτικών μετρήσεων ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζονται και οι αντίστοιχες τυπικές αποκλίσεις.

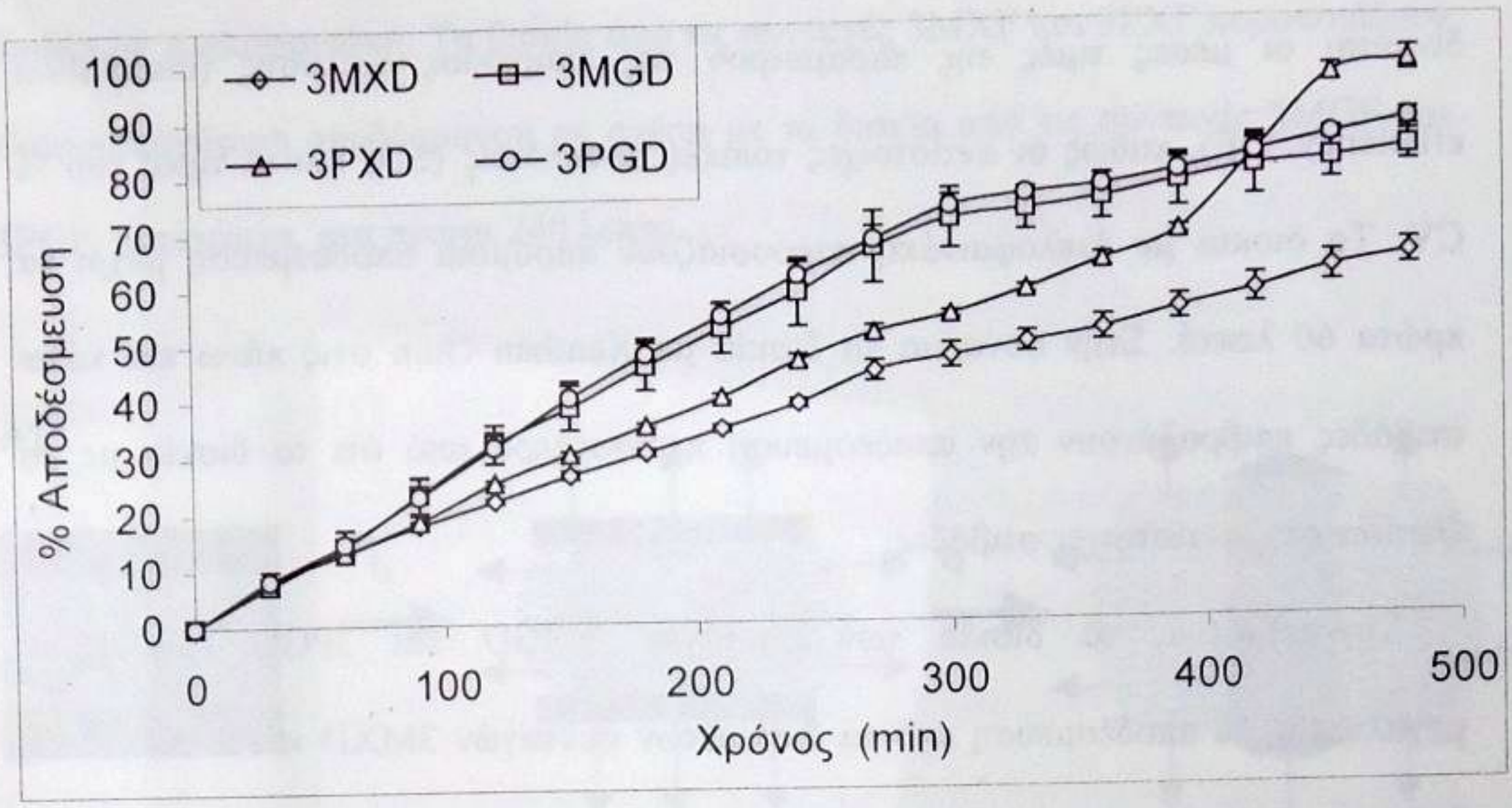
28.1. Μελέτη της αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών από δισκία τριών στιβάδων

Η μελέτη αυτή αφορά :

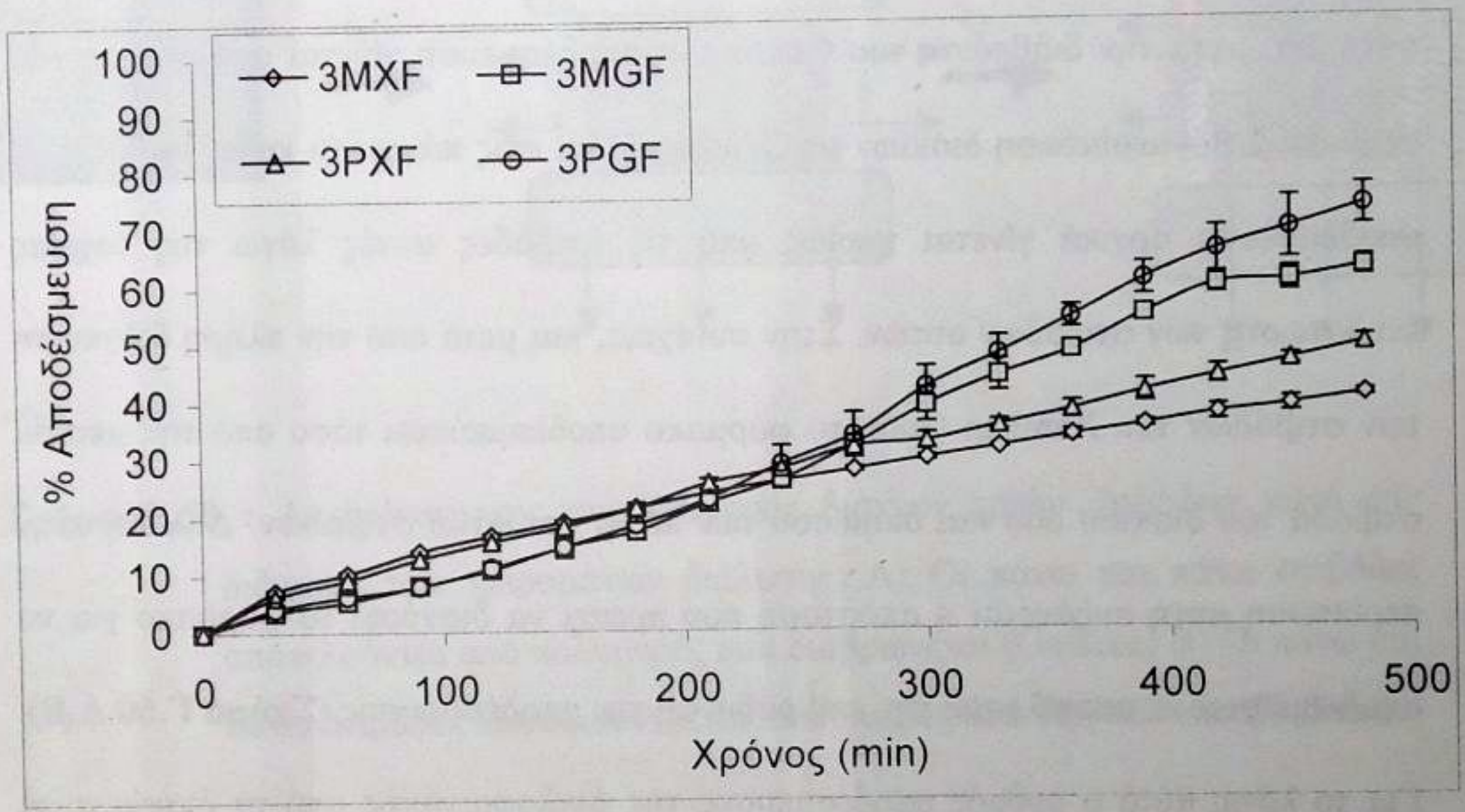
- δισκία με Δικλοφαινάκη από τις συνταγές **3MXD, 3MGD, 3PXD, 3PGD**
- δισκία με Φουροσεμίδη από τις συνταγές **3MXF, 3MGF, 3PXF, 3PGF**
- δισκία με Δικλοφαινάκη, στα οποία η δραστική ουσία ήταν ενσωματωμένη μόνο στην μεσαία στιβάδα, από τις συνταγές **3MDX, 3MDG, 3MDM, 3PDX, 3PDG, 3PDP** και η σύνθεση τους περιγράφεται στους **πίνακες (Β.1-Β.3).**

Τα αποτελέσματα των μέσων τιμών των δεδομένων διάλυσης δισκίων τριών στιβάδων απεικονίζονται στα **Σχήματα (Γ.48-Γ.51)**. Επίσης στον **Πίνακα (Γ.5)**

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.48 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της % αθροιστικής αποδέσμευσης δισκίων **τριών στιβάδων** των συνταγών **3MXD**, **3MGD**, **3PXD** και **3PGD** (που περιέχουν Δικλοφαινάκη), σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.49 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της % αθροιστικής αποδέσμευσης δισκίων **τριών στιβάδων** των συνταγών **3MXF**, **3MGF**, **3PXF** και **3PGF** (που περιέχουν Φουροσεμίδη), σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

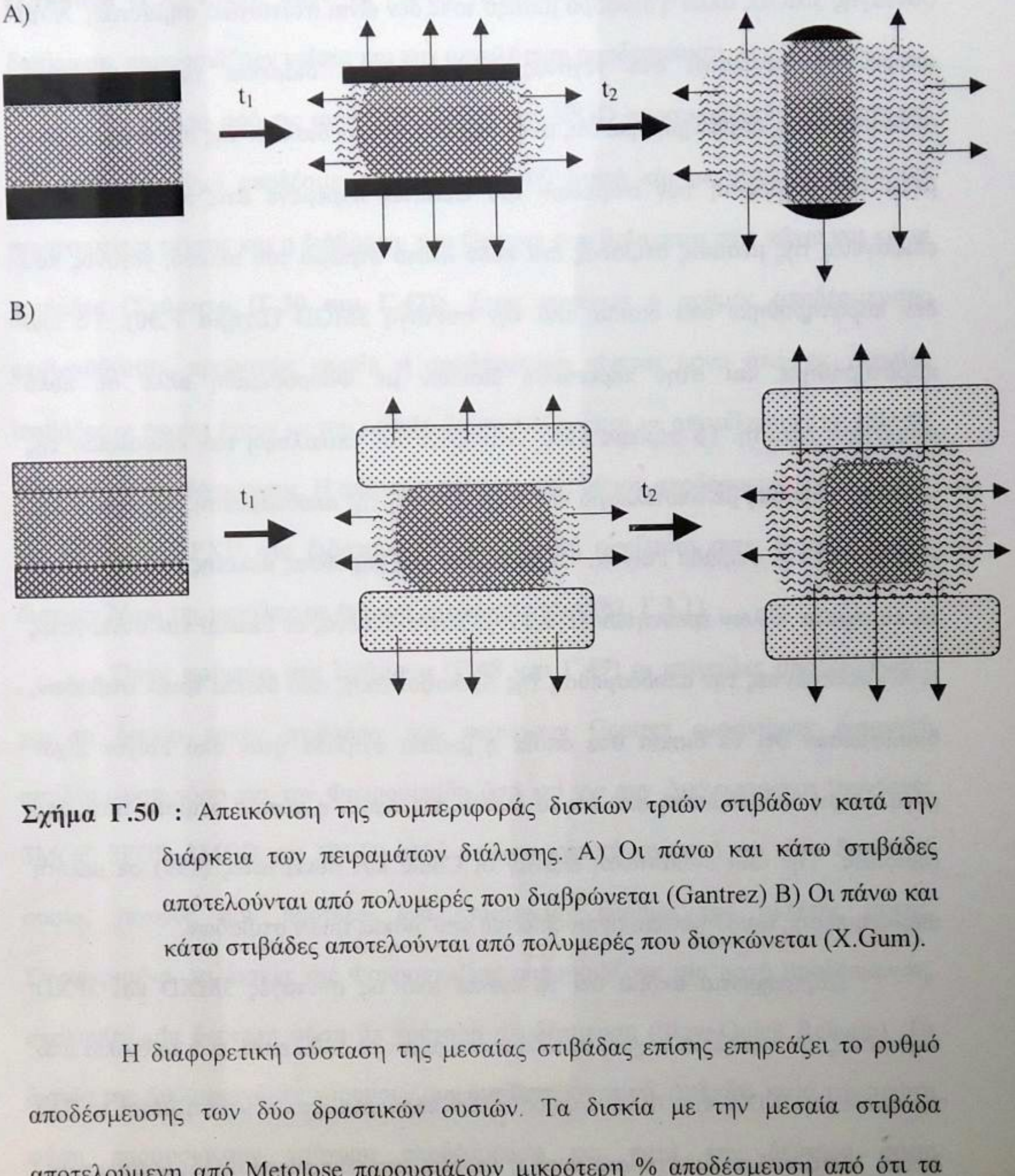
δίνονται οι μέσες τιμές της παραμέτρου της επαρκείας διάλυσης (dissolution efficiency, DE), καθώς οι αντίστοιχες τυπικές αποκλίσεις (SD) και οι τιμές του % CV. Τα δισκία με Δικλοφαινάκη παρουσιάζουν παρόμοια αποδέσμευση μέχρι τα πρώτα 60 λεπτά. Στην συνέχεια τα δισκία με Xanthan Gum στις πάνω και κάτω στιβάδες επιβραδύνουν την αποδέσμευση περισσότερο από ότι τα δισκία με το Gantrez στις αντίστοιχες στιβάδες.

Συγκεκριμένα, τα δισκία των συνταγών 3MGD και 3PGD εμφανίζουν μεγαλύτερη % αποδέσμευση από τα δισκία των συνταγών 3MXD και 3PXD και η διαφορά μεταξύ τους είναι στατιστικά σημαντική. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι σε δισκία με το Gantrez στις πάνω και κάτω στιβάδες η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας εμφανίζεται αυξημένη λόγω της ταχύτερης διάβρωσης του Gantrez από τις στιβάδες αυτές, γεγονός που έχει αναφερθεί και περιγραφεί προηγουμένως . Στην συνέχεια, μετά την διάβρωση του Gantrez, η αποδέσμευση γίνεται από την μεσαία στιβάδα. Στην περίπτωση δισκίων με Xanthan Gum στις πάνω και κάτω στιβάδες, η αποδέσμευση αρχικά γίνεται κυρίως από τις στιβάδες αυτές λόγω της ταχείας ενυδάτωσης των στιβάδων αυτών. Στην συνέχεια, και μετά από την πλήρη διόγκωση των στιβάδων του Xanthan Gum, το φάρμακο αποδεσμεύεται τόσο από την μεσαία στιβάδα του δισκίου όσο και διαμέσου των πάνω και κάτω στιβάδων. Δηλαδή στην περίπτωση αυτή αυξάνεται η απόσταση που πρέπει να διανύσει το φάρμακο για να αποδεσμευτεί με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της αποδέσμευσης **(Σχήμα Γ.50 Α,Β)**. Για το λόγω αυτό ο ρυθμός αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης από τα δισκία αυτά εμφανίζεται μειωμένος σε σχέση τα προηγούμενα δισκία που περιέχουν Gantrez.

Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζει η παρουσία του Xanthan Gum και του Gantrez στις πάνω και κάτω στιβάδες στα δισκία με Φουροσεμίδη (**Σχήμα Γ.49**, **πίνακας Γ.5**), παρά το ότι η αρχική συμπεριφορά τους είναι διαφορετική από ότι τα

Digitized by Birzeit University Library

δισκία με Δικλοφαινάκη. Τα δισκία από τις συνταγές 3MXF και 3PXF παρουσιάζουν ελαφρά ταχύτερη αποδέσμευση σε σχέση με τα δισκία από τις συνταγές 3MGF και 3PGF, αντίστοιχα, στα πρώτα 240 λεπτά.



Σχήμα Γ.50 : Απεικόνιση της συμπεριφοράς δισκίων τριών στιβάδων κατά την διάρκεια των πειραμάτων διάλυσης. Α) Οι πάνω και κάτω στιβάδες αποτελούνται από πολυμερές που διαβρώνεται (Gantrez) Β) Οι πάνω και κάτω στιβάδες αποτελούνται από πολυμερές που διογκώνεται (X.Gum).

Η διαφορετική σύσταση της μεσαίας στιβάδας επίσης επηρεάζει το ρυθμό αποδέσμευσης των δύο δραστικών ουσιών. Τα δισκία με την μεσαία στιβάδα αποτελούμενη από Metolose παρουσιάζουν μικρότερη % αποδέσμευση από ότι τα αντίστοιχα δισκία από Polyox, και η διαφορά μεταξύ τους είναι στατιστικά

Digitized by Birzeit University Library

σημαντική. Τα δισκία από τις συνταγές 3MGD και 3PGD, εμφανίζουν ελαφρύ διαφοροποίηση στην αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης. Η αποδέσμευση από αυτά τα δισκία είναι παρόμοια μέχρι τα 150 λεπτά. Μετά από αυτό το διάστημα τα δισκία της συνταγής 3PGD παρουσιάζουν μεγαλύτερη αποδέσμευση από ότι τα δισκία της συνταγής 3MGD, αλλά η διαφορά μεταξύ τους δεν είναι στατιστικά σημαντική. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι κατά την διάρκεια των πειραμάτων αποδέσμευσης, παρατηρήθηκε ότι, στην περίπτωση των δισκίων της συνταγής 3PGD, μετά την διάβρωση των στιβάδων του Gantrez, παρέμενε στις πάνω και κάτω επιφάνειες της μεσαίας στιβάδας ένα πολύ λεπτό στρώμα του υλικού, γεγονός που δεν παρατηρήθηκε στα δισκία από την συνταγή 3MGD **(Σχήμα Γ.30)**. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στην περίπτωση δισκίων με Φουροσεμίδη αλλά σε πολύ μικρότερη έκταση. Το στρώμα αυτό λειτουργεί σαν επικάλυψη των επιφανειών της μεσαίας στιβάδας με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από την στιβάδα Polyox. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων ερευνητών (198,199). Συγκεκριμένα, οι Fassihi και συνεργάτες (198) μελετώντας την αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης από δισκία τριών στιβάδων, διαπίστωσαν ότι τα δισκία στα οποία η μεσαία στιβάδα ήταν από Polyox είχαν μεγαλύτερη αποδέσμευση από ότι τα δισκία στα οποία η μεσαία στιβάδα ήταν από Metolose. Την ίδια διαπίστωση έκαναν οι Conte και συνεργάτες (199) σε μελέτη αποδέσμευσης του Diltiazem hydrochloride από δισκία τριών στιβάδων.

Παρατηρείται ακόμα ότι τα δισκία από τις συνταγές 3MXD και 3PXD παρουσιάζουν παρόμοια αρχική αποδέσμευση μέχρι τα 100 λεπτά, ενώ τα δισκία από τις συνταγές 3MXF και 3PXF παρουσιάζουν παρόμοια αποδέσμευση μέχρι τα 240 λεπτά. Μετά από τα διαστήματα αυτά η αποδέσμευση διαφοροποιείται μεταξύ τους. Τα δισκία με την μεσαία στιβάδα αποτελούμενη από Polyox παρουσιάζουν

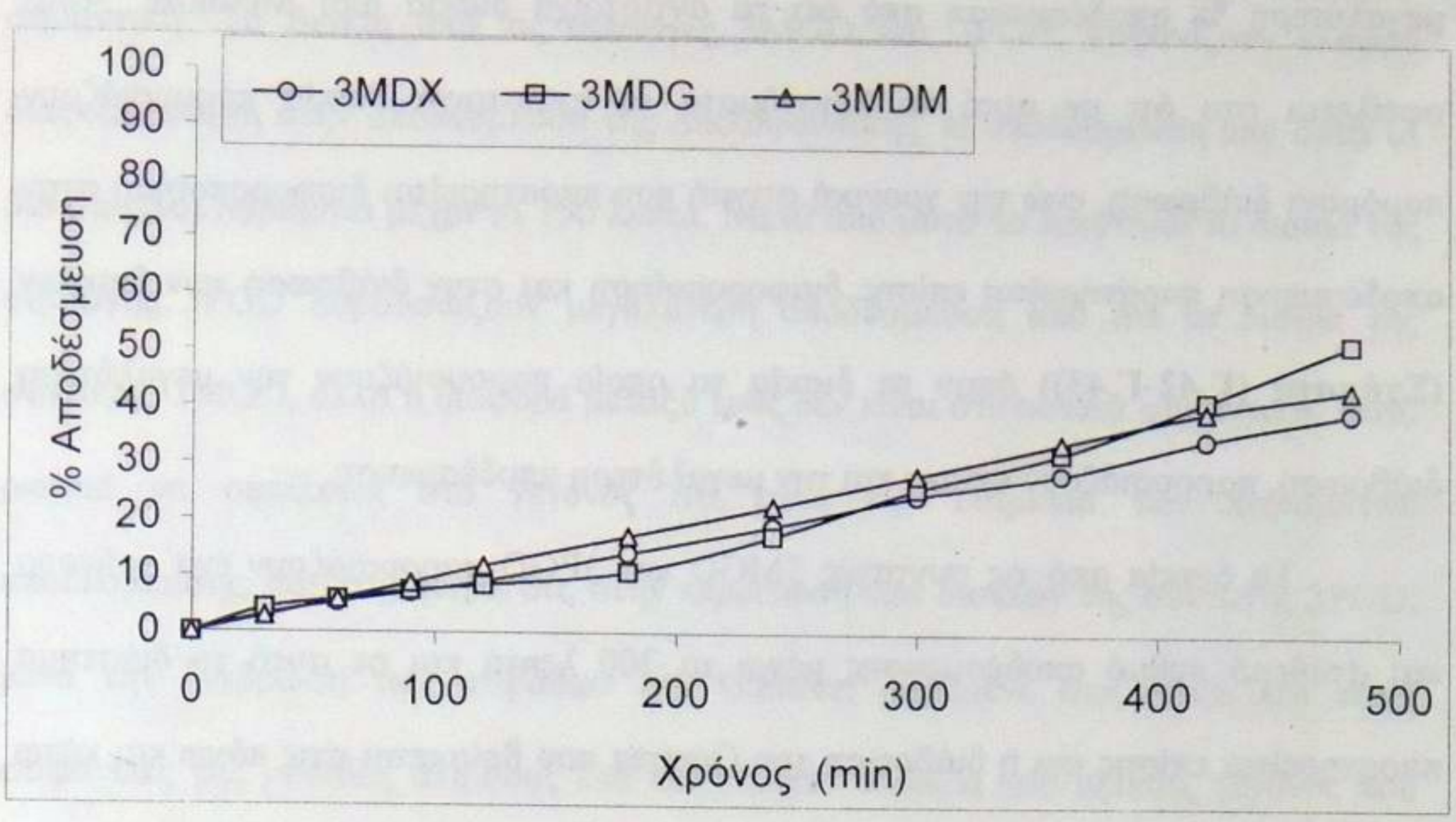
Digitized by Birzeit University Library

μεγαλύτερη % αποδέσμευση από ότι τα αντίστοιχα δισκία από Metolose. Αυτό οφείλεται στο ότι σε αυτά τα διαστήματα τα αντίστοιχα δισκία παρουσιάζουν παρόμοια διάβρωση, ενώ την χρονική στιγμή που παρατηρείται διαφοροποίηση στην αποδέσμευση παρατηρείται επίσης διαφοροποίηση και στην διάβρωση των δισκίων **(Σχήματα (Γ.42-Γ.43))** όπου τα δισκία τα οποία παρουσιάζουν την μεγαλύτερη διάβρωση, παρουσιάζουν επίσης και την μεγαλύτερη αποδέσμευση.

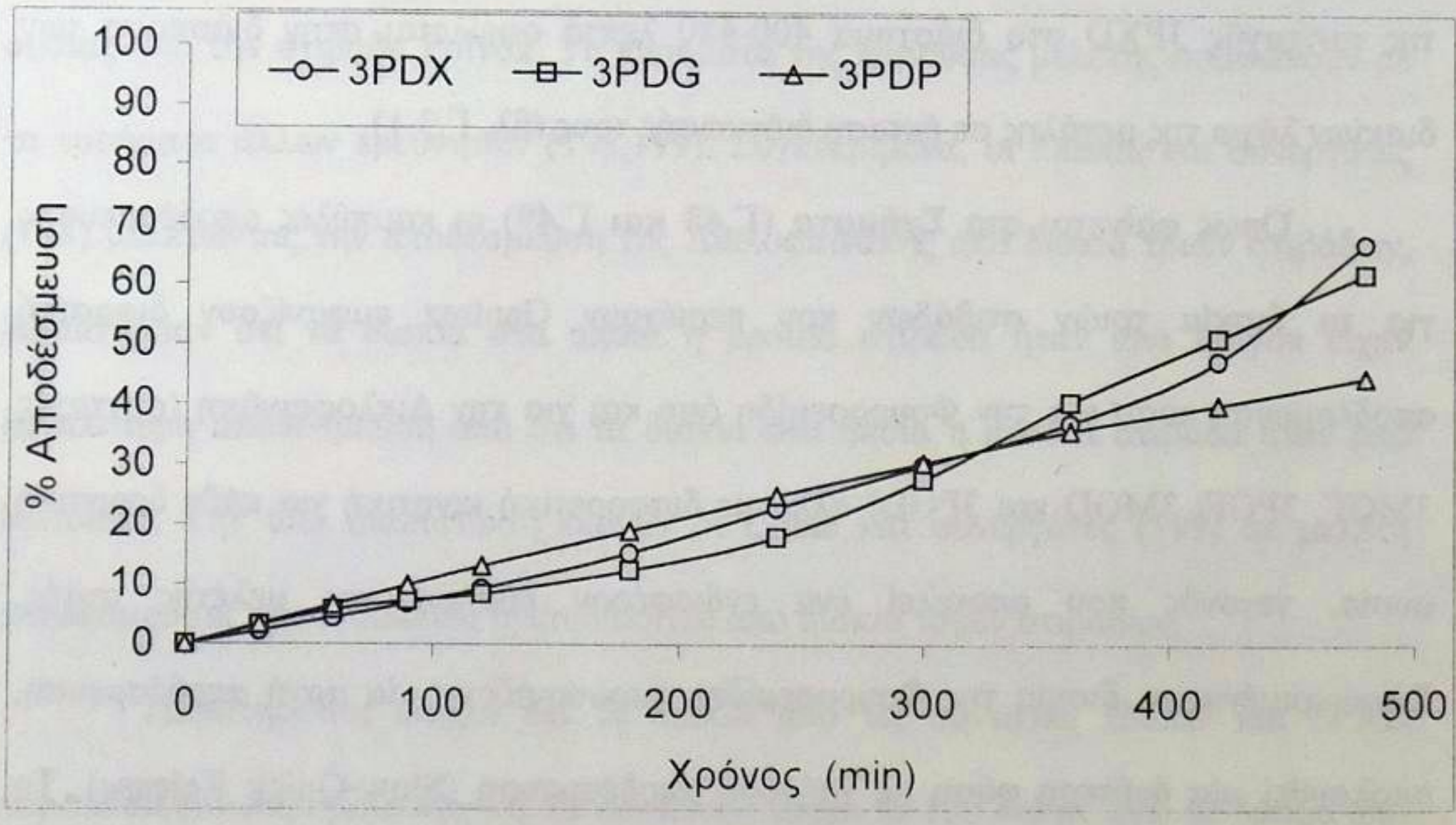
Τα δισκία από τις συνταγές 3MGD και 3PGD παρουσιάζουν ένα γρήγορο και σταθερό ρυθμό αποδέσμευσης μέχρι τα 300 λεπτά και σε αυτό το διάστημα παρατηρείται επίσης και η διάβρωση του Gantrez που βρίσκεται στις πάνω και κάτω στιβάδες **(Σχήματα (Γ.30 και Γ.42))**. Στην συνέχεια ο ρυθμός αποδέσμευσης επιβραδύνεται, προφανώς επειδή η αποδέσμευση γίνεται μόνο από τις μεσαίες στιβάδες οι οποίες έχουν εν του μεταξύ διογκωθεί αρκετά με αποτέλεσμα την μείωση του ρυθμού αποδέσμευσης. Η απότομη αύξηση του ρυθμού αποδέσμευσης στα δισκία της συνταγής 3PXD στο διάστημα 400-480 λεπτά οφείλεται στην διάσπαση των δισκίων λόγω της μεγάλης σε έκταση διόγκωσής τους (βλ. Γ.3.1).

Όπως φαίνεται στα **Σχήματα (Γ.48 και Γ.49)** οι καμπύλες αποδέσμευσης για τα δισκία τριών στιβάδων που περιέχουν Gantrez εμφανίζουν διφασική αποδέσμευση τόσο για την Φουροσεμίδη όσο και για την Δικλοφαινάκη (συνταγές 3MGF, 3PGF, 3MGD και 3PGD) αλλά με διαφορετική κινητική για κάθε δραστική ουσία, γεγονός που αποτελεί ένα ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης αυτής. Συγκεκριμένα, τα δισκία της Φουροσεμίδης παρουσιάζουν μία αργή αποδέσμευση, ακολουθεί μία δεύτερη φάση με γρήγορη αποδέσμευση (Slow-Quick Release). Τα δισκία της Δικλοφαινάκης παρουσιάζουν αντίθετη κινητική. Δηλαδή, κατά την πρώτη φάση παρουσιάζουν γρήγορη αποδέσμευση και κατά την δεύτερη φάση παρουσιάζουν αργή αποδέσμευση (Quick- Slow- Release).

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.51 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της % αθροιστικής αποδέσμευσης δισκίων **τριών στιβάδων** των συνταγών **3MXD**, **3MDG**, και **3MDM** (που περιέχουν Δικλοφαινάκη μόνο στη μεσαία στιβάδα), σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.52 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της % αθροιστικής αποδέσμευσης δισκίων **τριών στιβάδων** των συνταγών **3PDX**, **3PDG**, και **3PDP** (που περιέχουν Δικλοφαινάκη μόνο στη μεσαία στιβάδα), σε σχέση με το χρόνο.

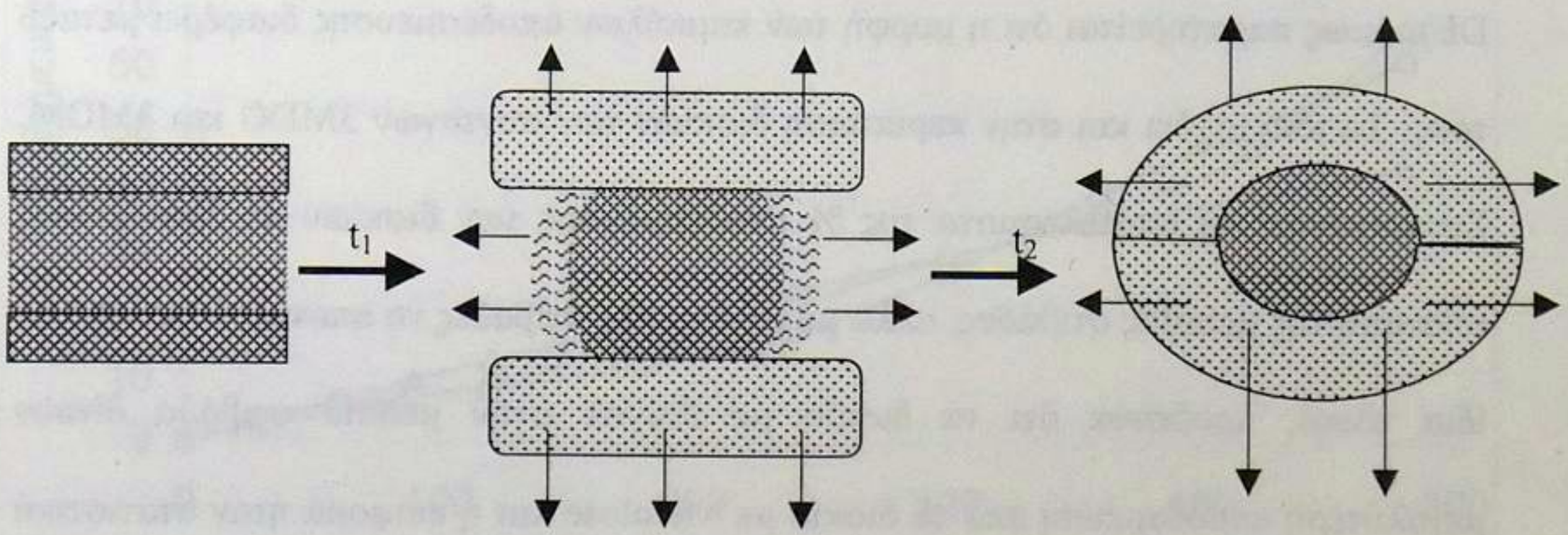
Digitized by Birzeit University Library

Στα **Σχήματα (Γ.51, Γ.52)** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα επίδρασης των πάνω και κάτω στιβάδων από τα πολυμερή Metolose, Polyox, X.Gum και Gantrez **(Πίνακας Β.3)**(χωρίς δραστική ουσία) στην αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης από την μεσαία στιβάδα. Από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων αυτών (με βάση την τιμή DE και στην συνέχεια Anova ή t-test) προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα : στην περίπτωση που η μεσαία στιβάδα αποτελείται από Metolose και οι πάνω και κάτω στιβάδες επίσης αποτελούνται από το ίδιο υλικό (3MDM) εμφανίζεται η μεγαλύτερη αποδέσμευση, ακολουθούν τα δισκία με Gantrez (3MDG) και τέλος δισκία με Xanthan Gum στις πάνω και κάτω στιβάδες (3MDX). Η διαφορά μεταξύ τους ήταν στατιστικά σημαντική εκτός της περίπτωσης των δισκίων με Metolose και των δισκίων με Gantrez όπου η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (με βάση των τιμών DE). Στην περίπτωση των δισκίων που η μεσαία στιβάδα αποτελείται από Polyox, όλα τα δισκία παρουσιάζουν παρόμοια % αθροιστική αποδέσμευση χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους (με βάση τις τιμές DE).

Τα δισκία με Polyox δίνουν την ίδια % αθροιστική αποδέσμευση (βάση το DE), όμως παρατηρείται ότι η μορφή των καμπύλων αποδέσμευσης διαφέρει μεταξύ τους. Το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση δισκίων των συνταγών 3MDG και 3MDM. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της % αποδέσμευσης των δισκίων με διαφορετική σύσταση της μεσαίας στιβάδας, αλλά με τις ακραίες στιβάδες να αποτελούνται από τα ίδια υλικά, προέκυψε ότι τα δισκία με Polyox στην μεσαία στιβάδα δίνουν μεγαλύτερη αποδέσμευση από τα δισκία με Metolose και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική. Τα δισκία από τις συνταγές 3MDM, 3MDX και 3PDP παρουσιάζουν σταθερό ρυθμό αποδέσμευσης καθ'όλη την διάρκεια του πειράματος, αντίθετα τα δισκία των συνταγών 3MDG, 3PDX και 3PDG που περιέχουν Gantrez παρουσιάζουν διφασική κινητική (θα συζητηθεί αργότερα).

Digitized by Birzeit University Library

Τέλος, όσον αφορά τα δισκία από τις συνταγές 3MDM και 3MDX (που περιέχουν φάρμακο μόνο στη μεσαία στιβάδα), τα δισκία 3MDX ελαττώνουν σημαντικά την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας, (γεγονός μη αναμενόμενο) , λόγω της ταχύτερης διόγκωσης και διάβρωσης του Xanthan Gum από ότι το Metolose). Αυτό πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια των πειραμάτων διάλυσης παρατηρήθηκε μεγάλη και γρήγορη διόγκωση των πάνω και κάτω στιβάδων (από Xanthan Gum) σε συνδυασμό με την πολύ μικρή διόγκωση της μεσαίας στιβάδας (αποτελούμενη από Metolose). Τα παραπάνω έχουν σαν αποτέλεσμα οι στιβάδες του Xanthan Gum να ενωθούν μεταξύ τους δημιουργώντας μία πλήρη επικάλυψη της μεσαίας στιβάδας (από Metolose) που την περιβάλλει πλήρως, δηλαδή από και τις πλευρικές επιφάνειες, με αποτέλεσμα να επιβραδύνουν ουσιαστικά την αποδέσμευση **(Σχήμα Γ.53)**. Το γεγονός αυτό δεν παρατηρήθηκε στην περίπτωση δισκίων με μεσαία στιβάδα από Polyox επειδή το Polyox παρουσίαζε μεγαλύτερη διόγκωση από ότι το Metolose.



Σχήμα Γ.53 : Απεικόνιση της συμπεριφοράς δισκίων τριών στιβάδων της συνταγής 3MDX κατά την διάρκεια των πειραμάτων διάλυσης, όπου οι πάνω και κάτω στιβάδες αποτελούνται από αμιγές X.Gum.

Digitized by Birzeit University Library

Από τα **Σχήματα (Γ.48, Γ.49)** και από τις τιμές του DE **(Πίνακας Γ.5)**, παρατηρείται ότι τα δισκία με Δικλοφαινάκη παρουσιάζουν μεγαλύτερη αποδέσμευση από αντίστοιχα δισκία με Φουροσεμίδη και η διαφορά μεταξύ τους είναι στατιστικά σημαντική. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη διαλυτότητα της Δικλοφαινάκης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω (Βλ. παρ. Γ.4 και Γ.5), γεγονός που επηρεάζει σημαντικά την συμπεριφορά των δισκίων κατά την διάρκεια των πειραμάτων αποδέσμευσης (διόγκωση και διάβρωση των δισκίων) και έχει σαν αποτέλεσμα την μεγαλύτερη αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης. Ανάλογη συμπεριφορά έχει επισημανθεί από πολλούς ερευνητές (200, 201, 202). Επίσης παρατηρείται ότι τα δισκία τριών στιβάδων από όλες τις συνταγές παρουσιάζουν την ίδια σειρά αποδέσμευσης και διάβρωσης **(Σχήματα (Γ.42, Γ.43)**, αναδεικνύοντας έτσι το σημαντικό ρόλο της διάβρωσης / διάλυσης των δισκίων κατά την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Όπως φαίνεται από τα **Σχήματα (Γ.54, Γ.55)** η διάβρωση /διάλυση των δισκίων επηρεάζει σημαντικά την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Το γεγονός αυτό παρατηρείται ιδιαίτερα στα δισκία με την Φουροσεμίδη (συνταγές 3MXF και 3PXF) όπου ο χαμηλός ρυθμός διάβρωσης είχε σαν αποτέλεσμα ελαττωμένη αποδέσμευση. Αντίθετα, τα δισκία από τις αντίστοιχες συνταγές που περιέχουν Δικλοφαινάκη, παρατηρείτε ότι πάρα την σχετικά μικρή διάβρωσή τους παρουσιάζουν αυξημένη αποδέσμευση. Από όσα αναφέρθηκαν προκύπτει ότι στην περίπτωση της Φουροσεμίδης η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται κατά μεγάλο βαθμό, από την διάβρωση / διάλυση των δισκίων, ενώ η αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης ελέγχεται τόσο από την διάβρωση / διάλυση όσο και από την διάχυση του φαρμάκου διαμέσου της στιβάδας γέλης που έχει σχηματιστεί γύρω από το δισκίο. Το γεγονός αυτό θα συζητηθεί λεπτομερώς στο κεφαλαίο "Μηχανισμοί". Τέλος, από το **Σχήμα (Γ.55.Α)** προκύπτει ότι η αυξημένη

Digitized by Birzeit University Library

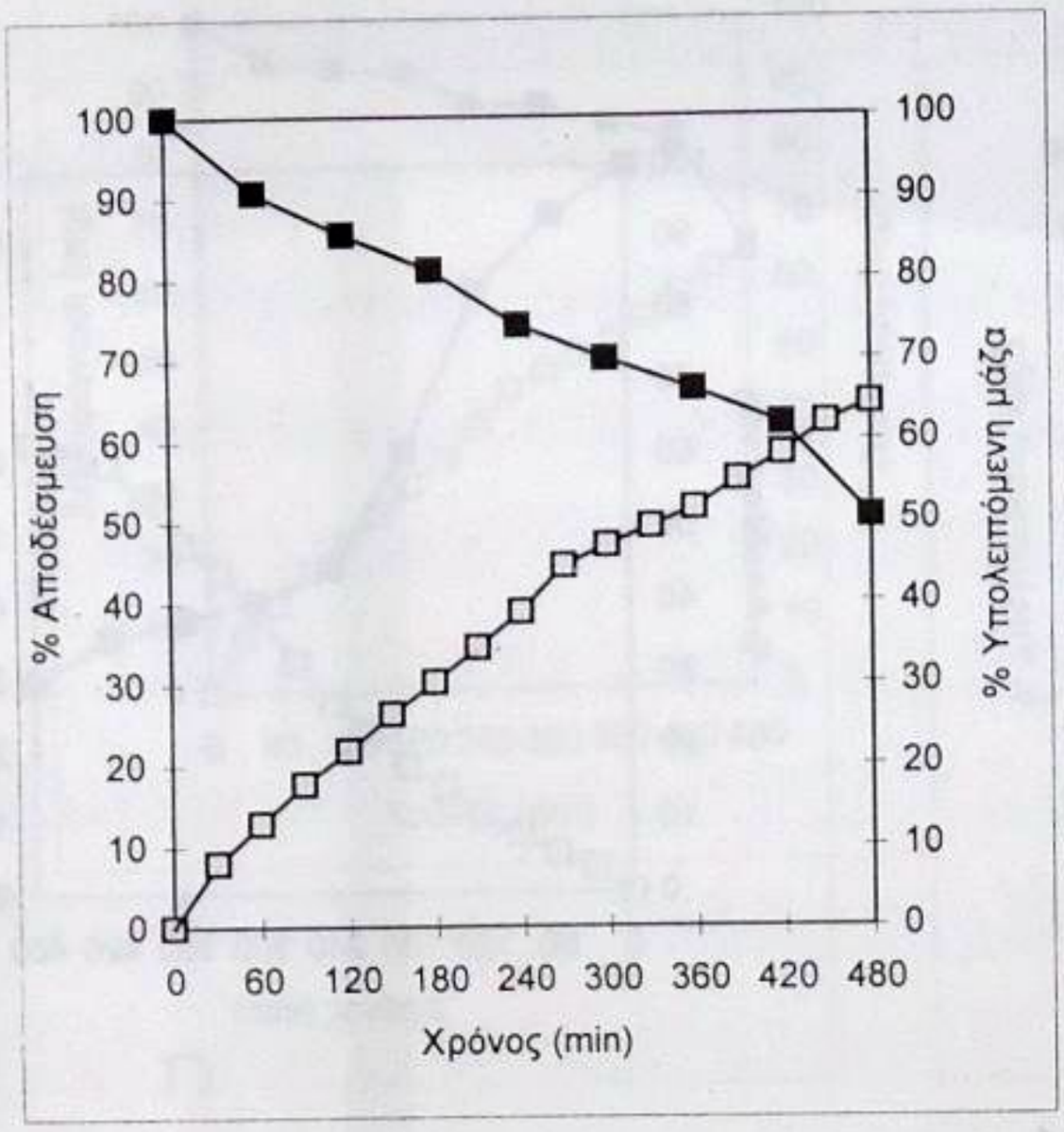
απώλεια βάρους που παρουσιάζουν τα δισκία με Δικλοφαινάκη σε σχέση με τα δισκία με Φουροσεμίδη δεν είναι αποτέλεσμα μόνο της αυξημένης αποδέσμευσής της αλλά και λόγω της μεγαλύτερης διάβρωσης που παρουσιάζουν τα πολυμερή.

Πίνακας Γ.5 : Μέσες τιμές του παραμέτρου της επαρκείας διάλυσης (dissolution efficiency, DE), και οι αντίστοιχές τυπικές αποκλίσεις και ο συντελεστής μεταβλητότητας (% CV) δισκίων τριών στιβάδων .

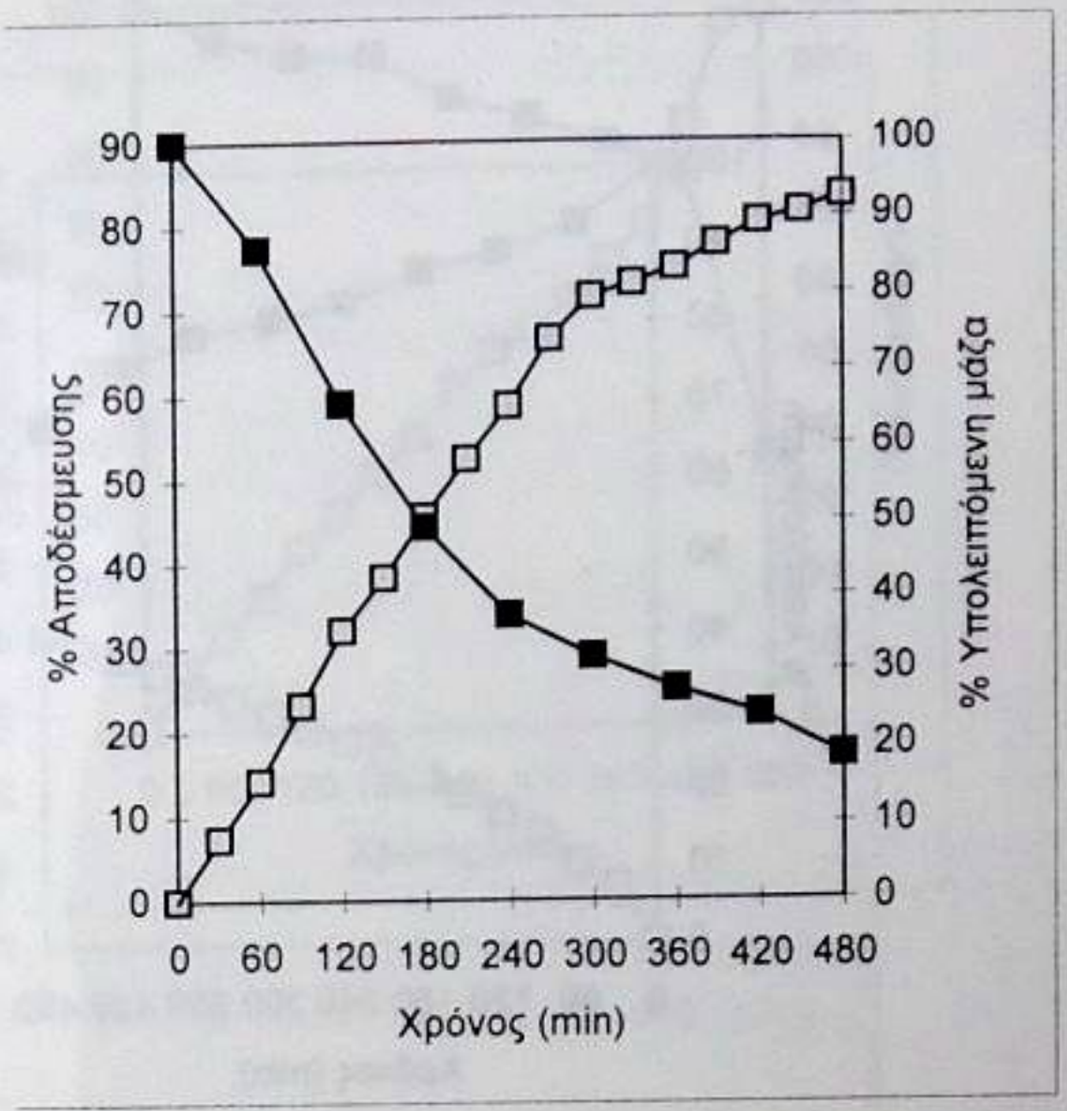
Συνταγή	**Diss. efficiency DE**	**±SD**	**% CV**
3MGD	52.42	3.88	7.39
3PGD	53.53	1.81	3.38
3MXD	36.89	1.28	3.48
3PXD	46.31	0.15	0.31
3MGF	29.88	1.06	3.56
3PGF	32.83	2.36	7.18
3MXF	24.56	0.33	1.36
3PXF	26.97	1.05	3.88
3PDX	24.93	0.43	1.74
3PDG	24.71	0.92	3.70
3MDX	19.13	0.48	2.52
3MDG	21.02	0.86	4.11
3MDM	22.57	0.62	2.74
3PDP	23.95	0.55	2.31

Digitized by Birzeit University Library

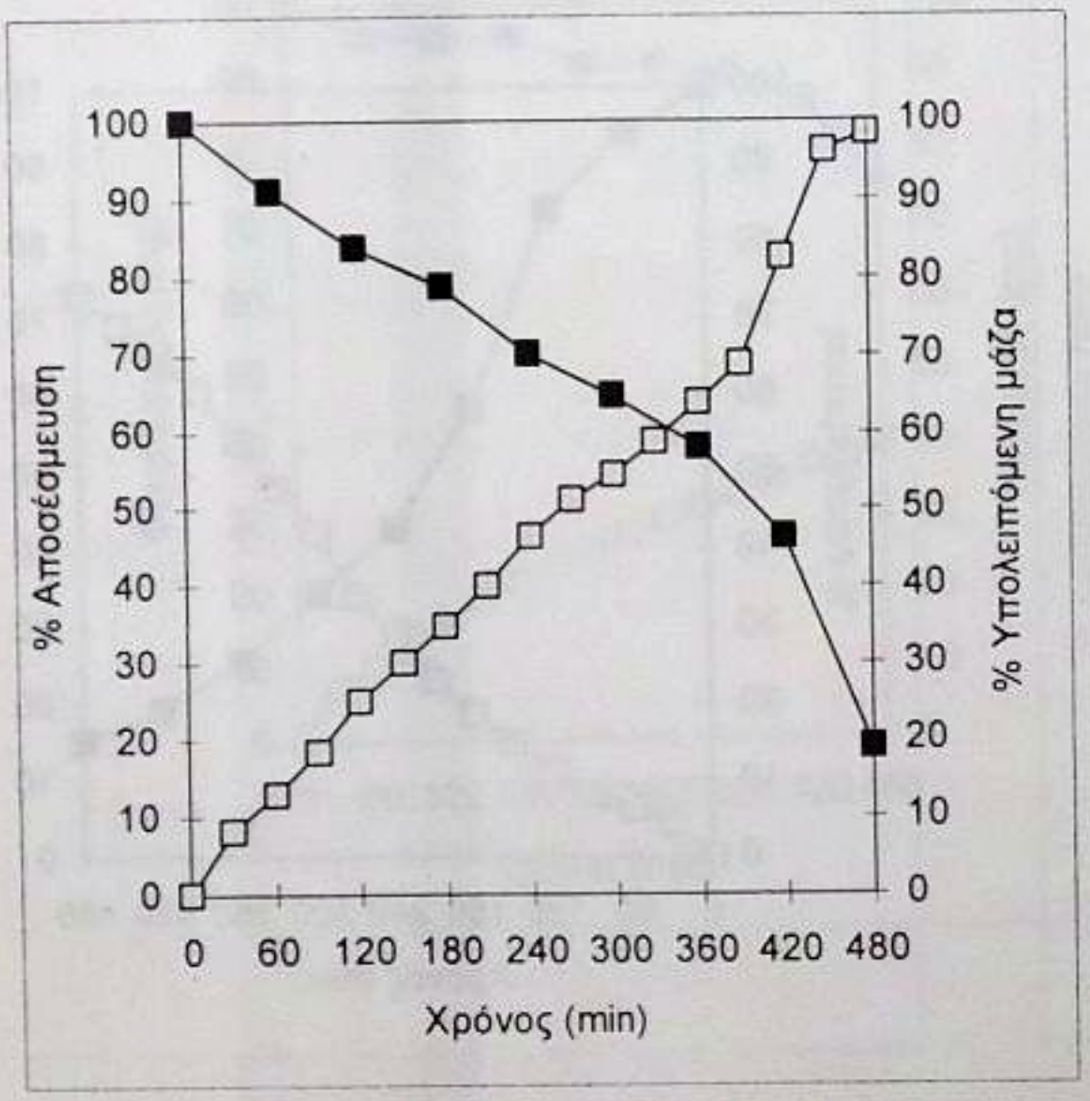
(A)



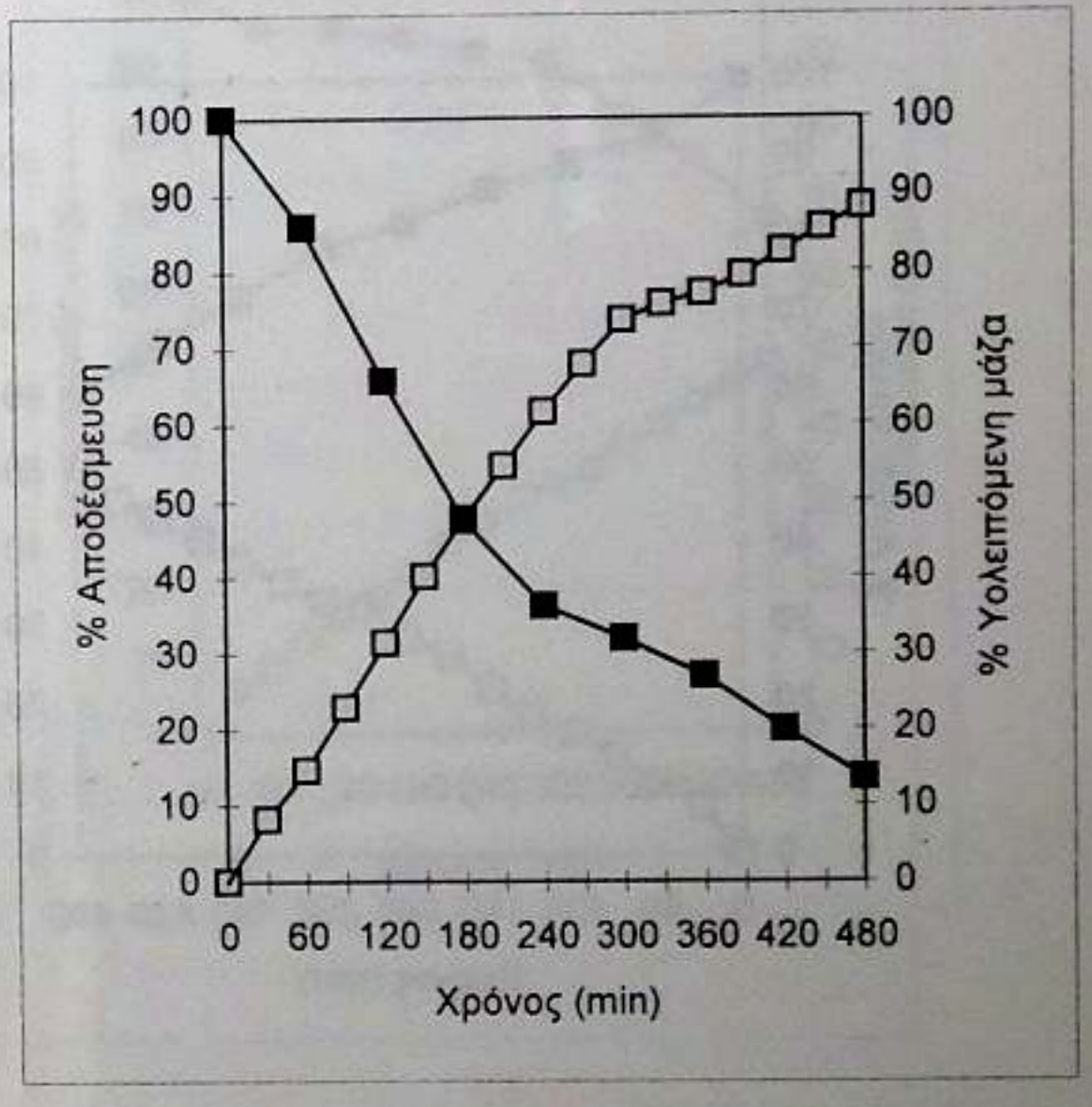
(Β)



(Γ)



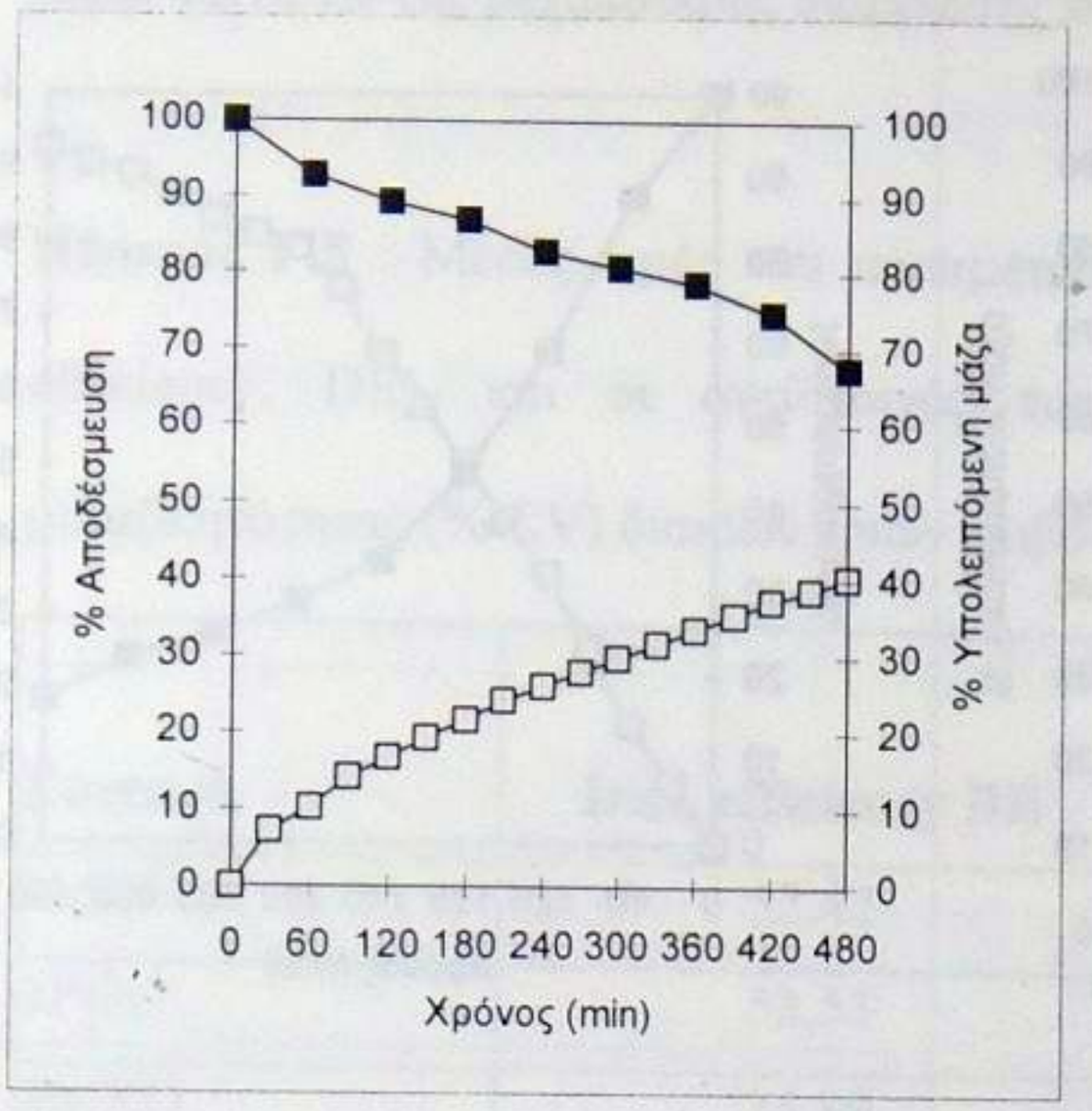
(Δ)



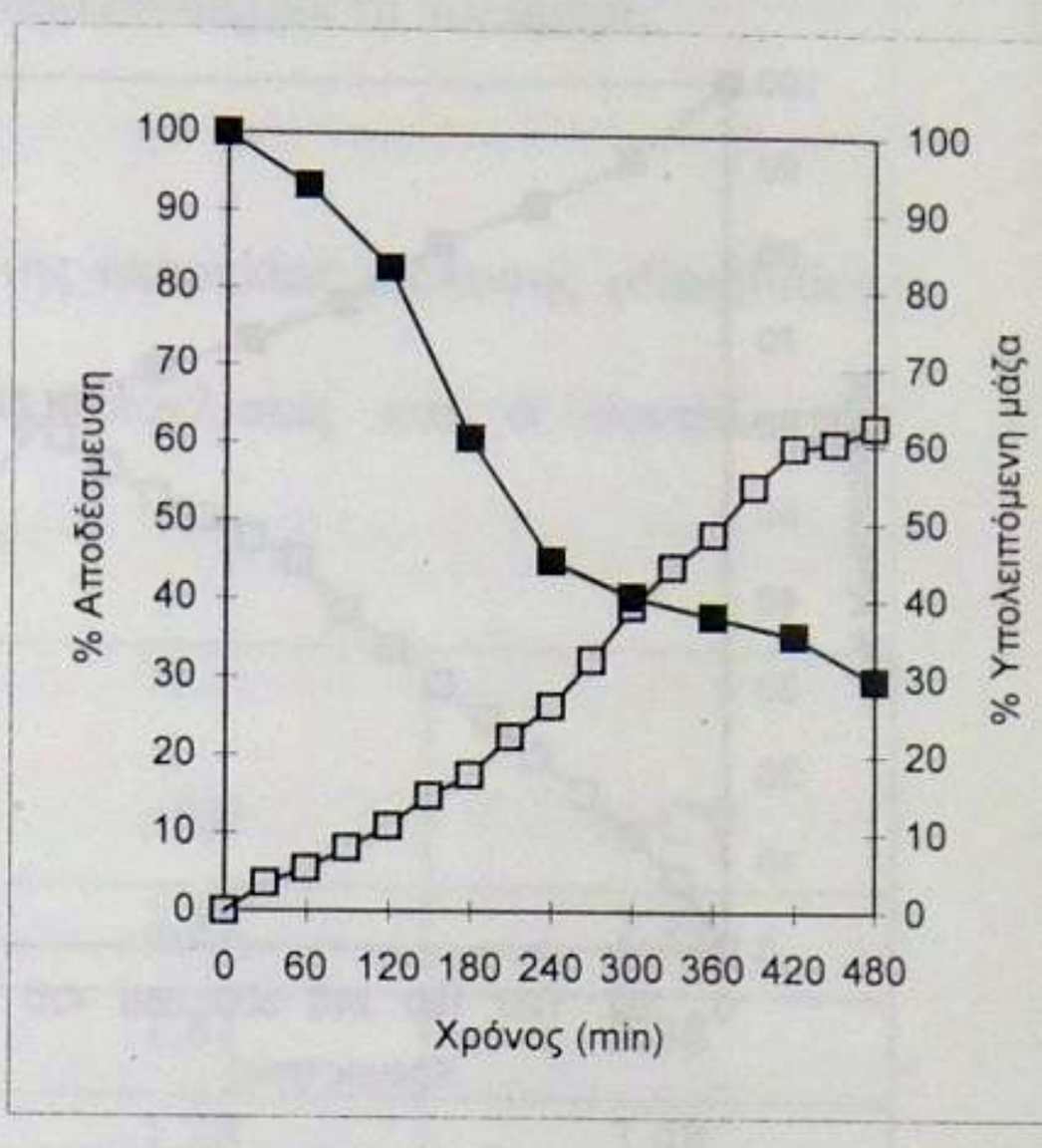
Σχήμα Γ.54 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών της % αθροιστικής αποδέσμευσης και της% υπολειπόμενης μάζας δισκίων των συνταγών **Α) 3MXD, Β) 3MGD, Γ) 3PXD και Δ) 3PGD**, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

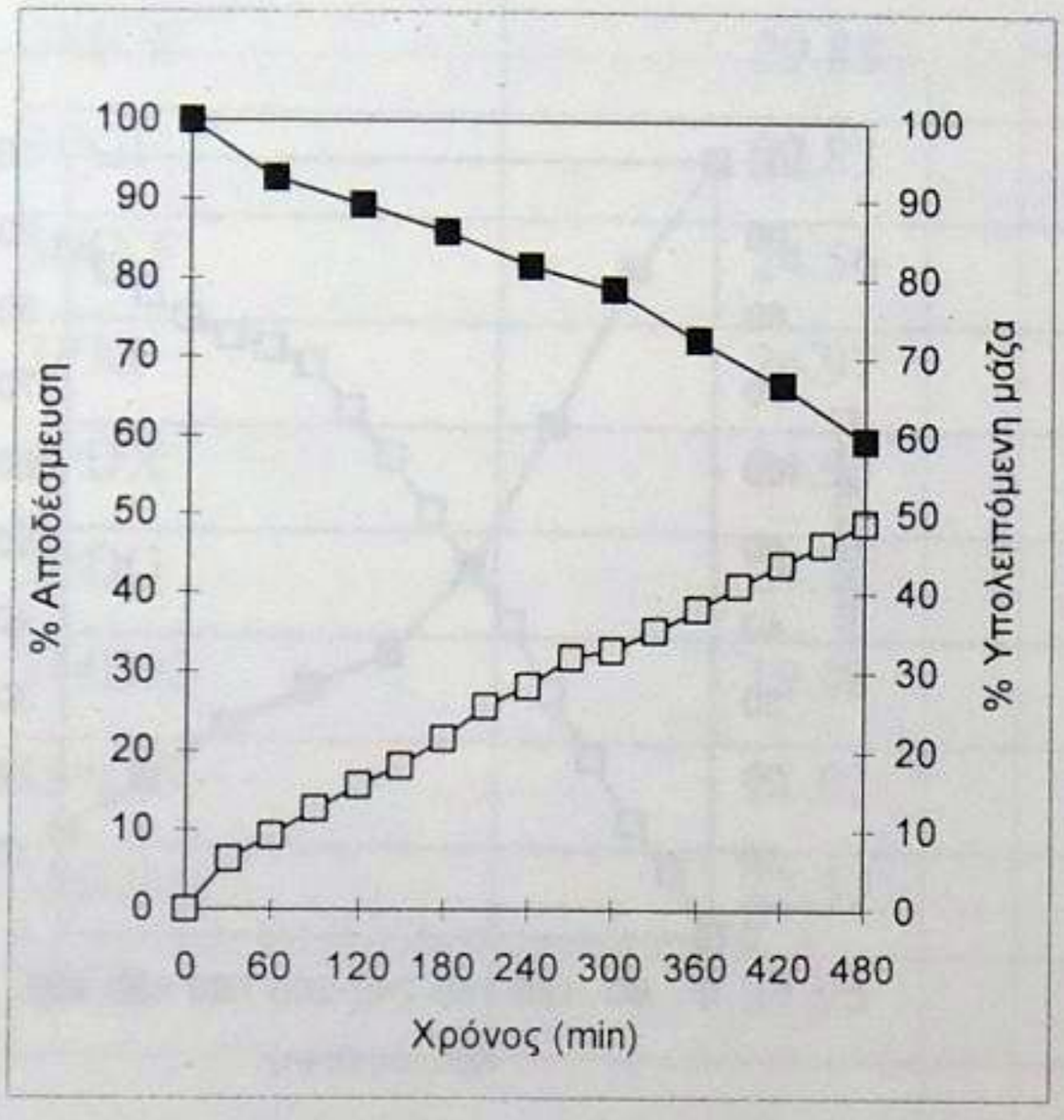
(A)



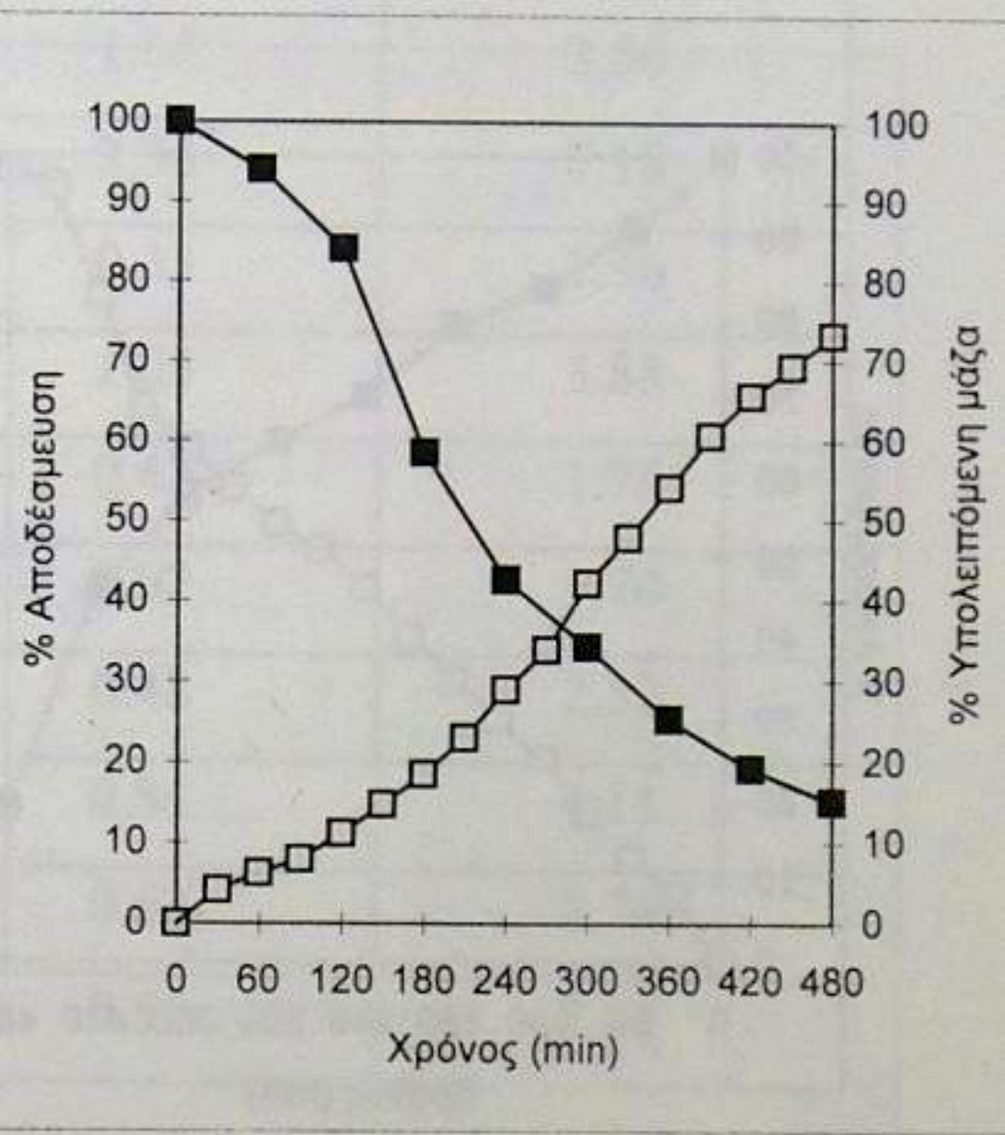
(B)



(Γ)



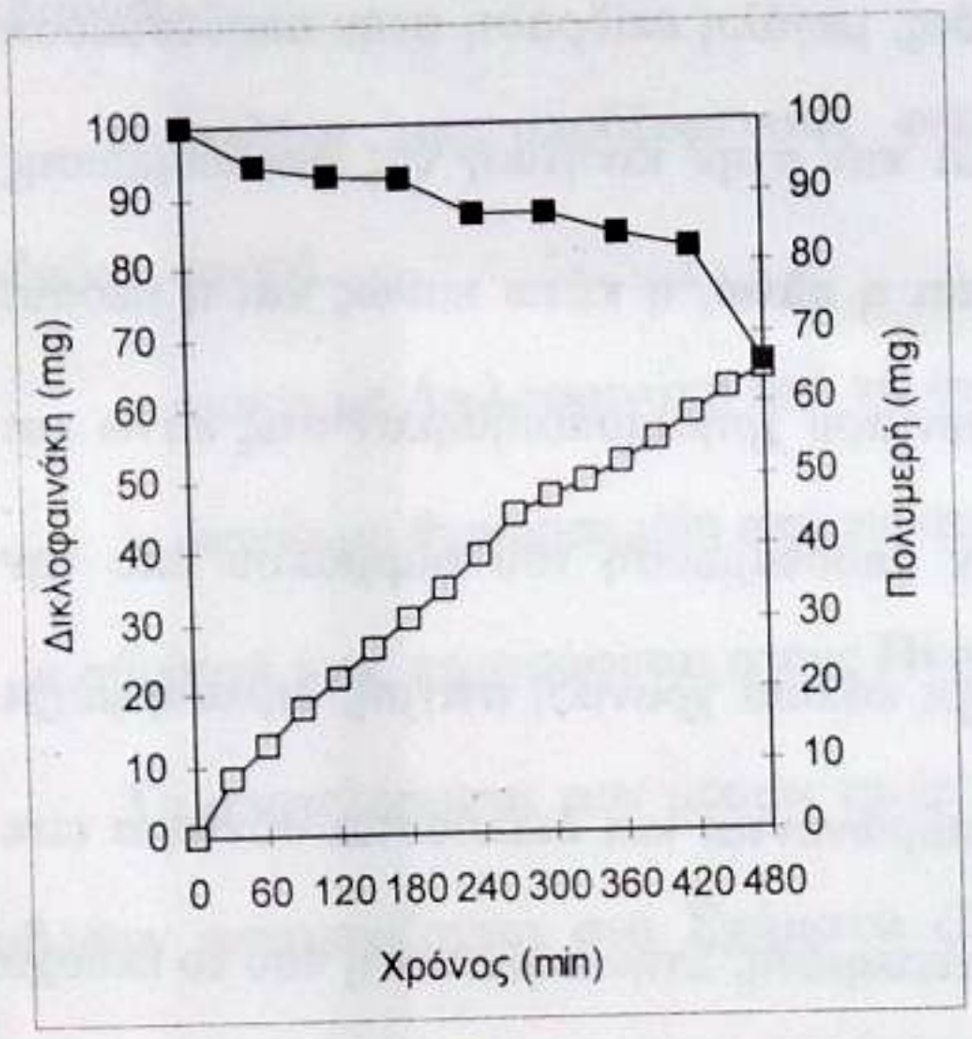
(Δ)



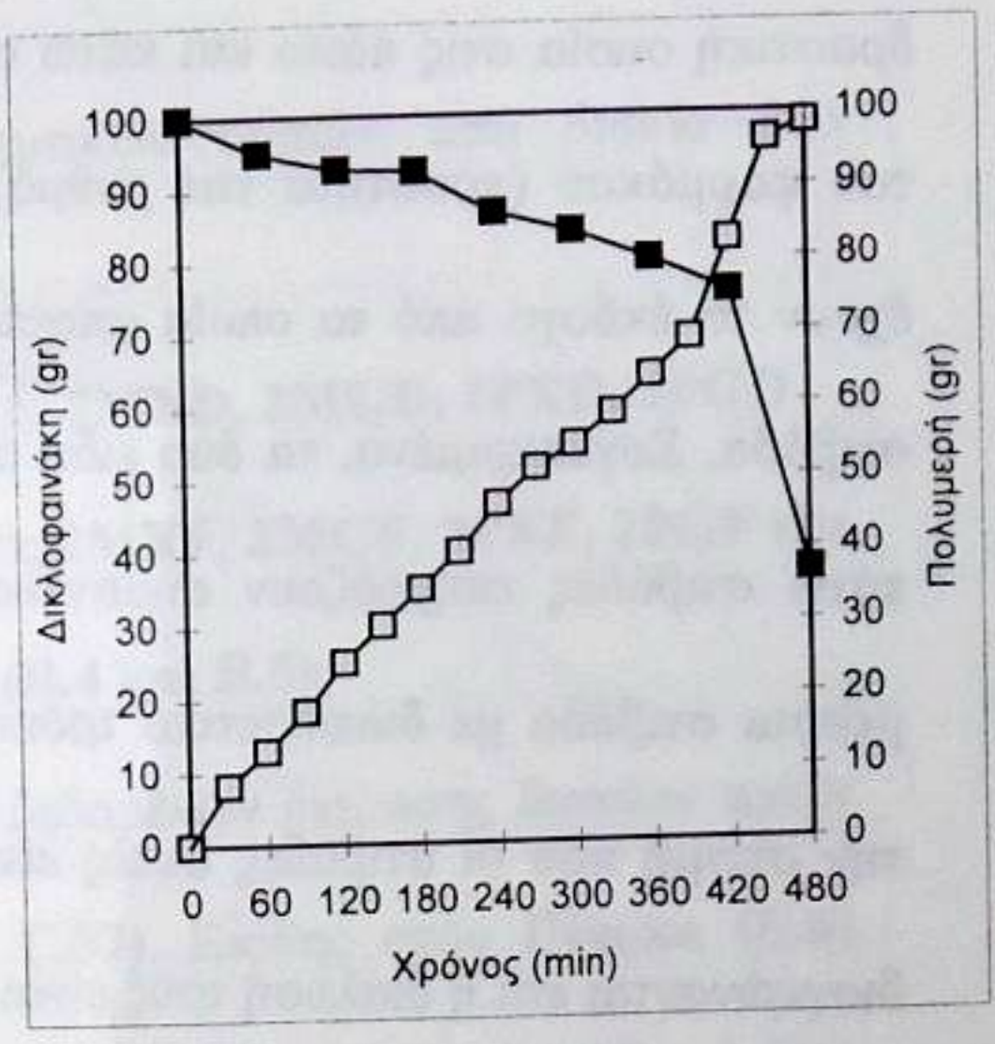
Σχήμα Γ.55 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών της % αθροιστικής αποδέσμευσης και της% υπολειπόμενης μάζας δισκίων των συνταγών **Α) 3MXF, Β) 3MGF, Γ) 3PXF και Δ) 3PGF**, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

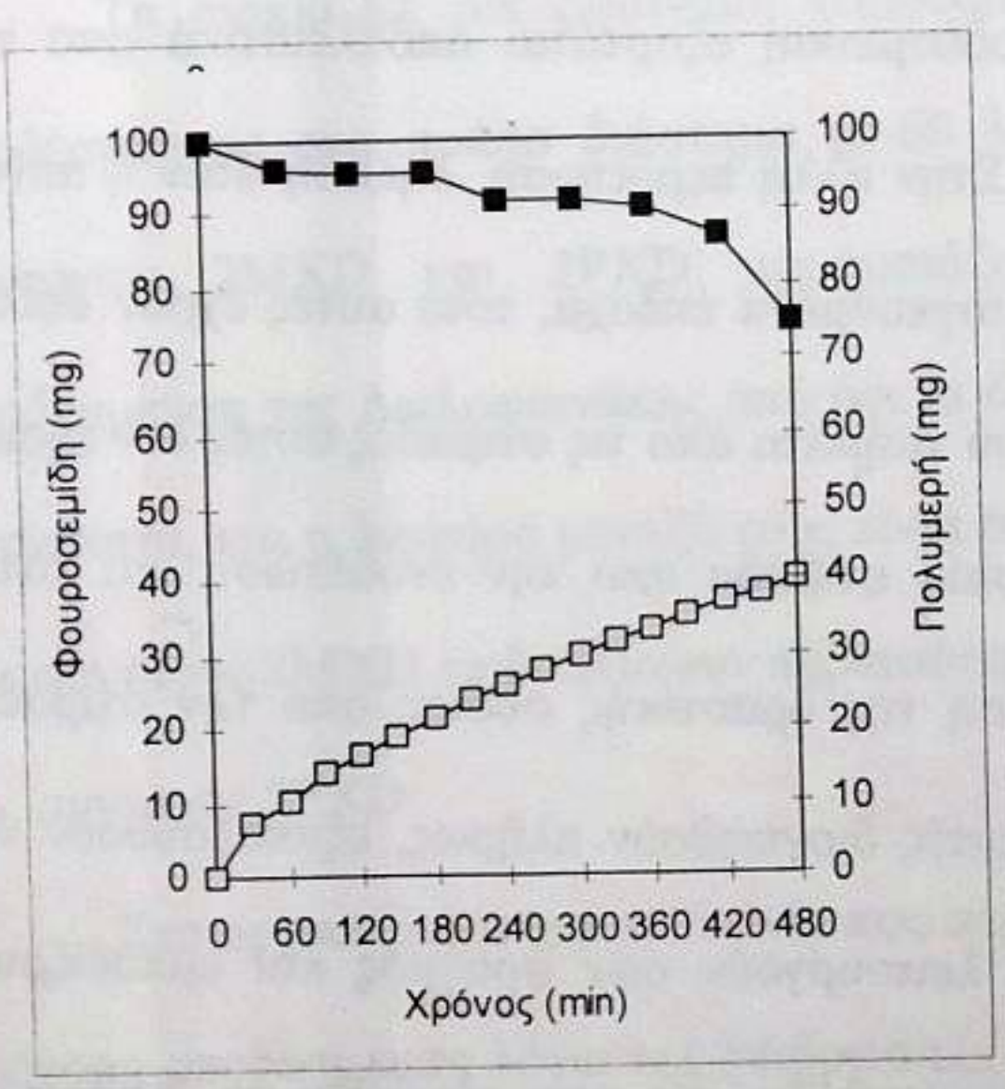
A)



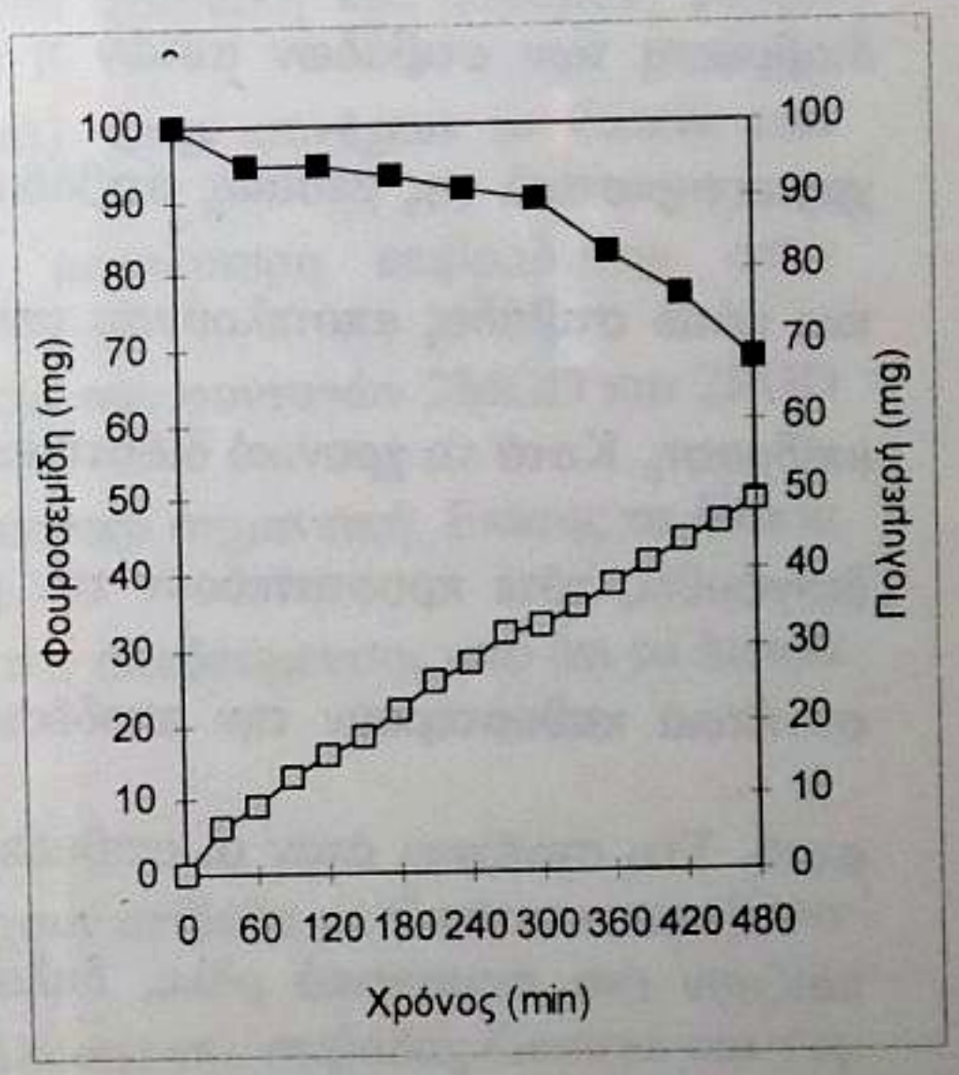
B)



Γ)



Δ)



Σχήμα Γ.55.Α : Απεικονίσεις των μέσων τιμών της αποδέσμευσης του φαρμάκου και της υπολειπόμενης μάζας των πολυμερών για δισκία των συνταγών **Α) 3MXD, Β) 3PXD, Γ) 3MXF και Δ) 3PXF**, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

Από τα παραπάνω, είναι φανερό ότι για τα δισκία τριών στιβάδων με η χωρίς δραστική ουσία στις πάνω και κάτω στιβάδες, μεγάλη επίδραση στην αποδέσμευση του φαρμάκου (ποσότητα και ρυθμό) αλλά και στην κινητική της αποδέσμευσης έχουν τα έκδοχα από τα οποία αποτελούνται η πάνω, η κάτω καθώς και η μεσαία στιβάδα. Συγκεκριμένα, τα δύο είδη εκδόχων που χρησιμοποιήθηκαν στις πάνω και κάτω στιβάδες επηρεάζουν σημαντικά την αποδέσμευση του φαρμάκου από την μεσαία στιβάδα με διαφορετικό τρόπο μέχρι κάποια χρονική στιγμή, δηλαδή μέχρι την στιγμή που οι στιβάδες αυτές είτε διαβρώνονται και διαλύονται σύντομα είτε διογκώνονται και η διάλυσή τους είναι παρατεταμένη. Στην περίπτωση που το έκδοχο διαβρώνεται, η επιφάνεια από την οποία αποδεσμεύεται η δραστική ουσία αυξάνεται προοδευτικά λόγω της διάβρωσης των πάνω και κάτω στιβάδων. Μετά από την ολική διάβρωση των στιβάδων αυτών η αποδέσμευση εξαρτάται αποκλειστικά από τα χαρακτηριστικά της μεσαίας στιβάδας. Στην άλλη περίπτωση, δηλαδή όταν η πάνω και κάτω στιβάδες αποτελούνται από διογκούμενα έκδοχα, τότε αυτές έχουν διπλή επίδραση. Κατά το χρονικό διάστημα που τμήματα από τις στιβάδες αυτές δεν έχουν διογκωθεί, τότε προστατεύουν την μεσαία στιβάδα από την ενυδάτωση και κατά συνέπεια καθυστερούν την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από την στιβάδα αυτή. Στη συνέχεια όταν οι στιβάδες αυτές διογκωθούν πλήρως, εξακολουθούν να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο, δηλαδή λειτουργούν σαν φραγμός και εμποδίζουν αρχικά την ταχεία ενυδάτωση της μεσαίας στιβάδας και στην συνέχεια την διάβρωση η διάλυση αυτής. Έτσι, δημιουργούν μία επιπλέον στιβάδα δια μέσου της οποίας η δραστική ουσία πρέπει να διέλθει για να αποδεσμευτεί, λειτουργώντας με αυτό τον τρόπο σαν στιβάδα φραγμός (203,204).

Digitized by Birzeit University Library

Γ.6.2 Μελέτη της αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών από δισκία δύο στιβάδων

Η μελέτη της αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών από δισκία δύο στιβάδων αφορά :

- δισκία με Δικλοφαινάκη από τις συνταγές **2MXD, 2MGD, 2PXD, 2PGD**
- δισκία με Φουροσεμίδη από τις συνταγές **2MXF, 2MGF, 2PXF, 2PGF** και

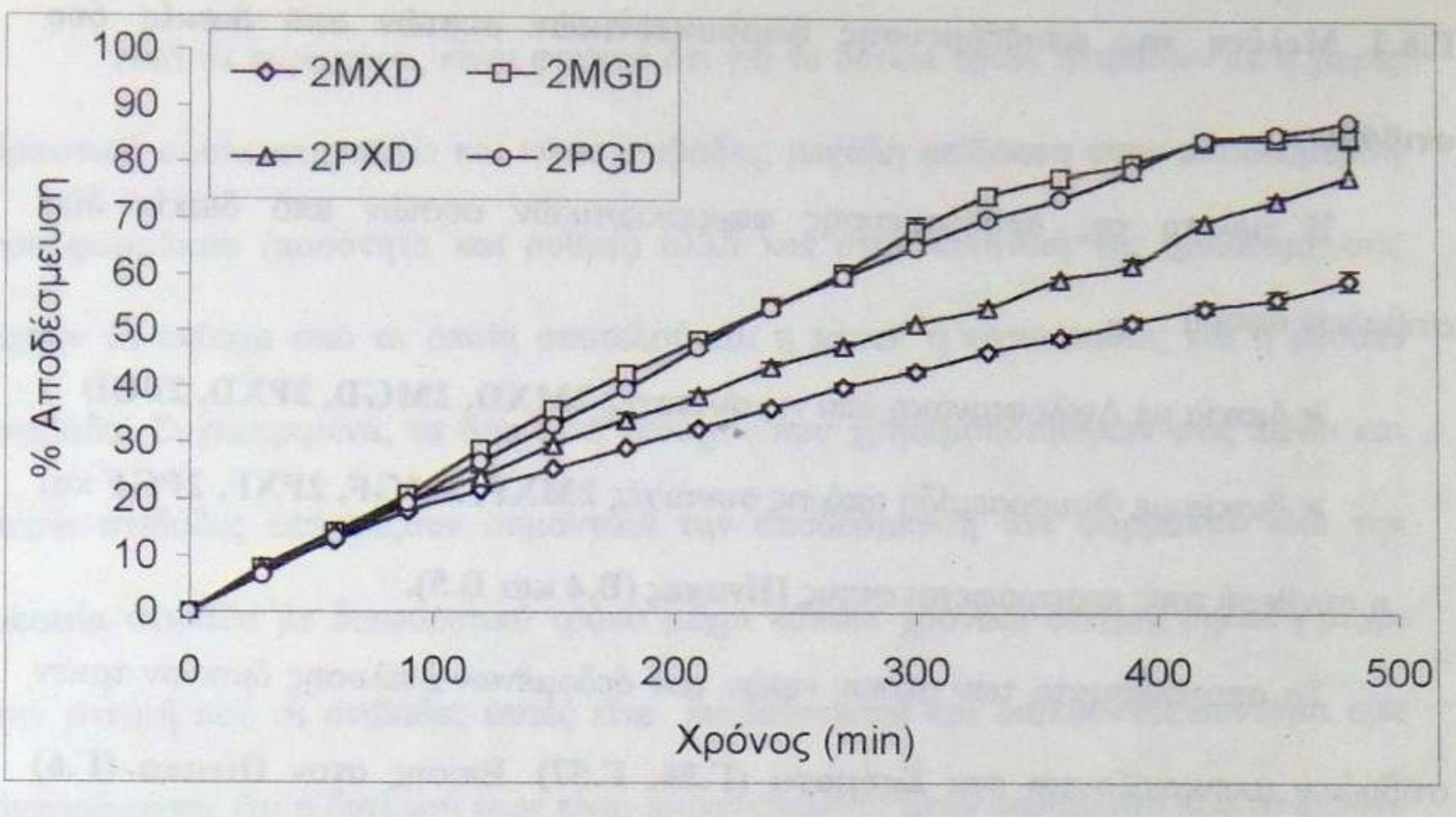
η σύνθεσή τους περιγράφεται στους **Πίνακες (Β.4 και Β.5).**

Τα αποτελέσματα των μέσων τιμών των δεδομένων διάλυσης δισκίων τριών στιβάδων απεικονίζονται στα **Σχήματα (Γ.56, Γ.57)**. Επίσης στον **Πίνακα (Γ.6)** δίνονται οι μέσες τιμές της παραμέτρου της επαρκείας διάλυσης (dissolution efficiency, DE), καθώς τα (SD) και οι τιμές του % CV.

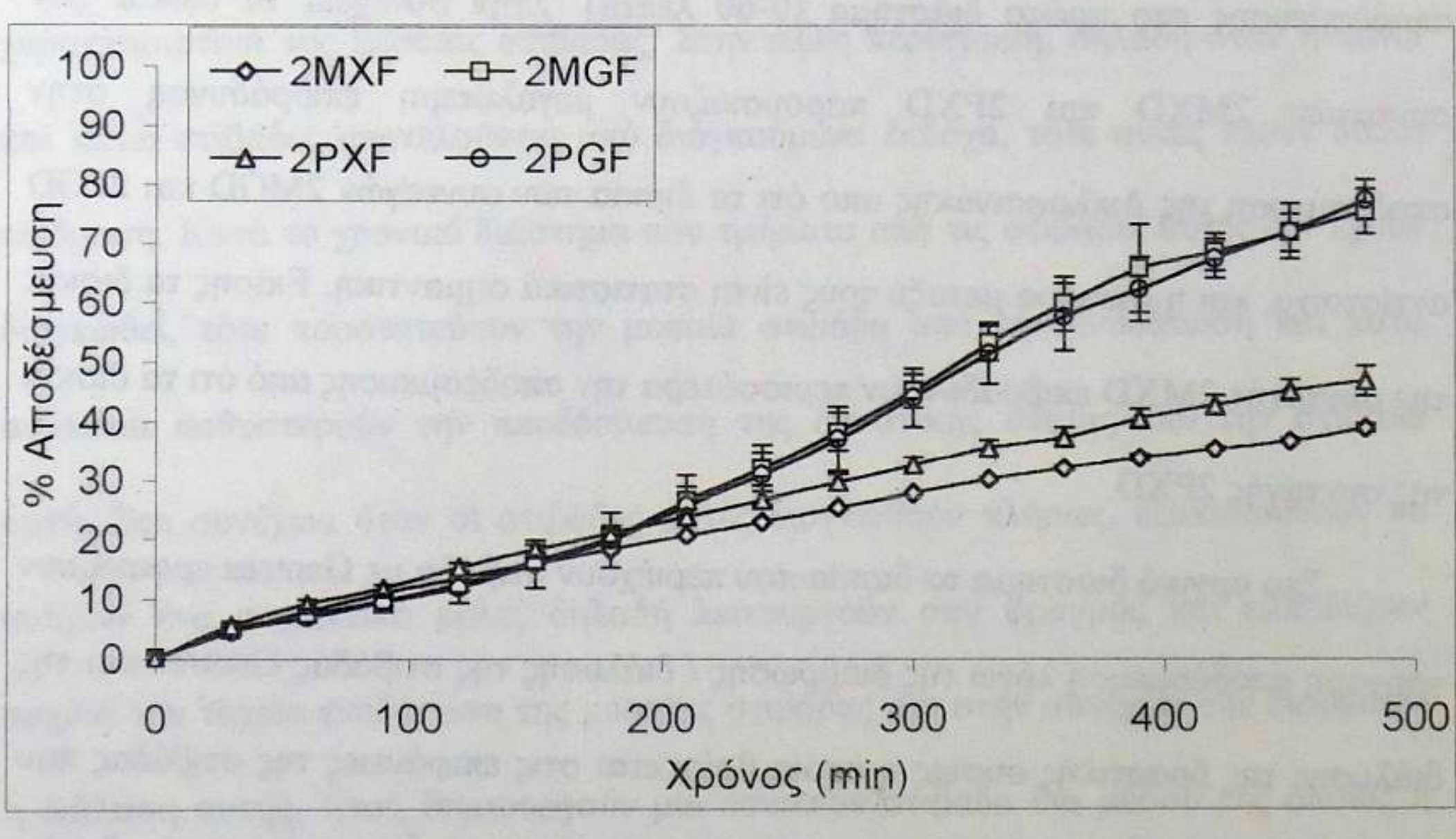
Τα δισκία με Δικλοφαινάκη παρουσιάζουν σταδιακή και παρόμοιο ρυθμό αποδέσμευσης στο πρώτο διάστημα (0-60 λεπτά). Στην συνέχεια τα δισκία των συνταγών 2MXD και 2PXD παρουσιάζουν μεγαλύτερη επιβράδυνση στην αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης από ότι τα δισκία των συνταγών 2MGD και 2PGD αντίστοιχα, και η διαφορά μεταξύ τους είναι στατιστικά σημαντική. Επίσης τα δισκία της συνταγής 2MXD επιβραδύνουν περισσότερα την αποδέσμευσης από ότι τα δισκία της συνταγής 2PXD.

Στο αρχικό διάστημα τα δισκία που περιέχουν στιβάδα με Gantrez εμφανίζουν γρήγορη αποδέσμευση λόγω της διάβρωσης / διάλυσης της στιβάδας Gantrez και της διάλυσης της δραστικής ουσίας η οποία βρίσκεται στις επιφάνειες της στιβάδας που αποτελείται από Metolose η Polyox **(Σχήματα (Γ.32, Γ.34))**. Στην συνέχεια τα δισκία του Gantrez συνεχίζουν την αποδέσμευση με γρήγορο ρυθμό λόγω της συνεχιζόμενης διάβρωσης /διάλυσης της στιβάδας Gantrez (μέχρι τα 300 λεπτά οπότε έχει διαβρωθεί και διαλυθεί όλη η στιβάδα Gantrez **(Σχήμα Γ.44)**). Η αποδέσμευση συνεχίζεται με

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.56 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της % αθροιστικής αποδέσμευσης δισκίων **δύο στιβάδων** των συνταγών **2MXD**, **2MGD**, **2PXD** και **2PGD** που περιέχουν Δικλοφαινάκη, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.57 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της % αθροιστικής αποδέσμευσης δισκίων **δύο στιβάδων** των συνταγών **2MXF**, **2MGF**, **2PXF** και **2PGF** που περιέχουν Φουροσεμίδη, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

τον ίδιο ρυθμό και στο διάστημα (300-400 λεπτά) και οφείλεται στην απελευθέρωση της δραστικής ουσίας από την επιφάνεια της στιβάδας του Metolose η του Polyox η οποία δεν έχει επαρκώς διογκωθεί λόγω της ύπαρξης της στιβάδας Gantrez. Τέλος, στο διάστημα από (400-480 λεπτά) παρατηρείται ελάττωση στο ρυθμό αποδέσμευσης και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η αποδέσμευση γίνεται αποκλειστικά από τις στιβάδες Polyox ή Metolose οι οποίες έχουν διογκωθεί γεγονός που ελαττώνει την αποδέσμευση. Τα δισκία με Gantrez παρουσιάζουν παρόμοιο ρυθμό αποδέσμευσης καθ'ολή την διάρκεια του πειράματος. Το γεγονός αυτό σχετίζεται, πρώτον με τον ρυθμό διάβρωσής τους όπου τα δισκία των συνταγών 2MGD και 2PGD παρουσιάζουν παραπλήσιο ρυθμό διάβρωσης(**Σχήμα Γ.44**). Δεύτερον, μετά την διάβρωση της στιβάδας Gantrez από τα δισκία της συνταγής 2PGD παρατηρήθηκε ότι παρέμενε στην επίπεδη επιφάνεια της στιβάδας Polyox ένα λεπτό στρώμα από το Gantrez. Το στρώμα αυτό όπως έχει ήδη αναφερθεί λειτουργεί σαν επικάλυψη της επιφάνειας αυτής με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από την στιβάδα του Polyox (**Σχήμα (Γ.34)**).

Στα δισκία των συνταγών 2MXD και 2PXD μετά από το αρχικό διάστημα (0-100 λεπτά), η δραστική ουσία αποδεσμεύεται με σταθερό αλλά πιο αργό ρυθμό από ότι στα δισκία των συνταγών 2MGD και 2PGD. Τα δισκία της συνταγής 2MXD παρουσιάζουν λιγότερη αποδέσμευση από ότι παρουσιάζουν τα δισκία της συνταγής 2PXD και η διαφορά μεταξύ τους είναι στατιστικά σημαντική. Η διαφοροποίηση αυτή μεταξύ τους οφείλεται στην μεγαλύτερη διάβρωση που παρουσιάζουν τα δισκία της συνταγής 2PXD από ότι τα δισκία της συνταγής 2MXD λόγω της παρουσίας του Polyox που διαβρώνεται ταχύτερα από το Metolose όπως έχει αναφερθεί (**Σχήμα (Γ.44)**). Με βάση των τιμών DE (**Πίνακας 6**) η διαφορά στην αποδέσμευση μεταξύ δισκίων της συνταγής 2MXD και της συνταγής 2PXD είναι στατιστικά σημαντική.

Digitized by Birzeit University Library

Όσον αφορά τα δισκία με Φουροσεμίδη σε όλες τις συνταγές παρουσιάζουν μικρότερη αποδέσμευση από ότι τα αντίστοιχα δισκία με Δικλοφαινάκη (λόγω διαφορών στους ρυθμούς διόγκωσης και διάβρωσης καθώς στην διαλυτότητά της δραστικής ουσίας), και η διαφορά μεταξύ τους είναι στατιστικά σημαντική **(ΠίνακαςΓ.6).** Τα δισκία από τις συνταγές 2MXF και 2PXF παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά αποδέσμευσης με τα αντίστοιχα δισκία με Δικλοφαινάκη αλλά η αποδέσμευση γίνεται με πιο αργό ρυθμό. Τα δισκία με Φουροσεμίδη από τις συνταγές 2MGF και 2PGF εμφανίζουν διαφορετικές καμπύλες αποδέσμευσης σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία με Δικλοφαινάκη, δηλαδή εμφανίζουν διφασικές καμπύλες αποδέσμευσης. Τα δισκία των συνταγών 2MGF και 2PGF εμφανίζουν παρόμοιο ρυθμό αποδέσμευσης, πάρα ότι διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά τους ρυθμούς διάβρωσης και διόγκωσης. Αυτό πιθανότητα οφείλεται στο γεγονός ότι μετά την διάβρωση της στιβάδας Gantrez από τα δισκία της συνταγής 2PGF, ένα λεπτό στρώμα από το Gantrez παρέμενε στην επιφάνεια της στιβάδας του Polyox με αποτέλεσμα να μειώνεται η αποδέσμευση από την επιφάνεια αυτή. Το γεγονός αυτό δεν παρατηρήθηκε στα δισκία της συνταγής 2MGF. Με εξαίρεση τα δισκία των συνταγών 2MGF και 2PGF, όλα τα δισκία δύο στιβάδων εμφανίζουν την ίδια σειρά διάβρωσης και αποδέσμευσης. Δηλαδή με την αύξηση της διάβρωσης αυξάνεται και η αποδέσμευση. Στα **Σχήματα (Γ.58, Γ.59)**, εμφανίζεται η συσχέτιση της διάβρωσης των δισκίων με το ρυθμό αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών. Είναι φανερό ότι αύξηση της διάβρωσης οδηγεί σε αύξηση του ρυθμού αποδέσμευσης. Επίσης από το **Σχήμα (Γ.59.Α)** προκύπτει ότι η αυξημένη απώλεια βάρος που παρουσιάζουν τα δισκία δύο στιβάδων με Δικλοφαινάκη σε σχέση με τα δισκία δύο στιβάδων με Φουροσεμίδη δεν είναι αποτέλεσμα μόνο της αυξημένης αποδέσμευσής της αλλά και λόγω της μεγαλύτερης διάβρωσης που παρουσιάζουν τα πολυμερή.

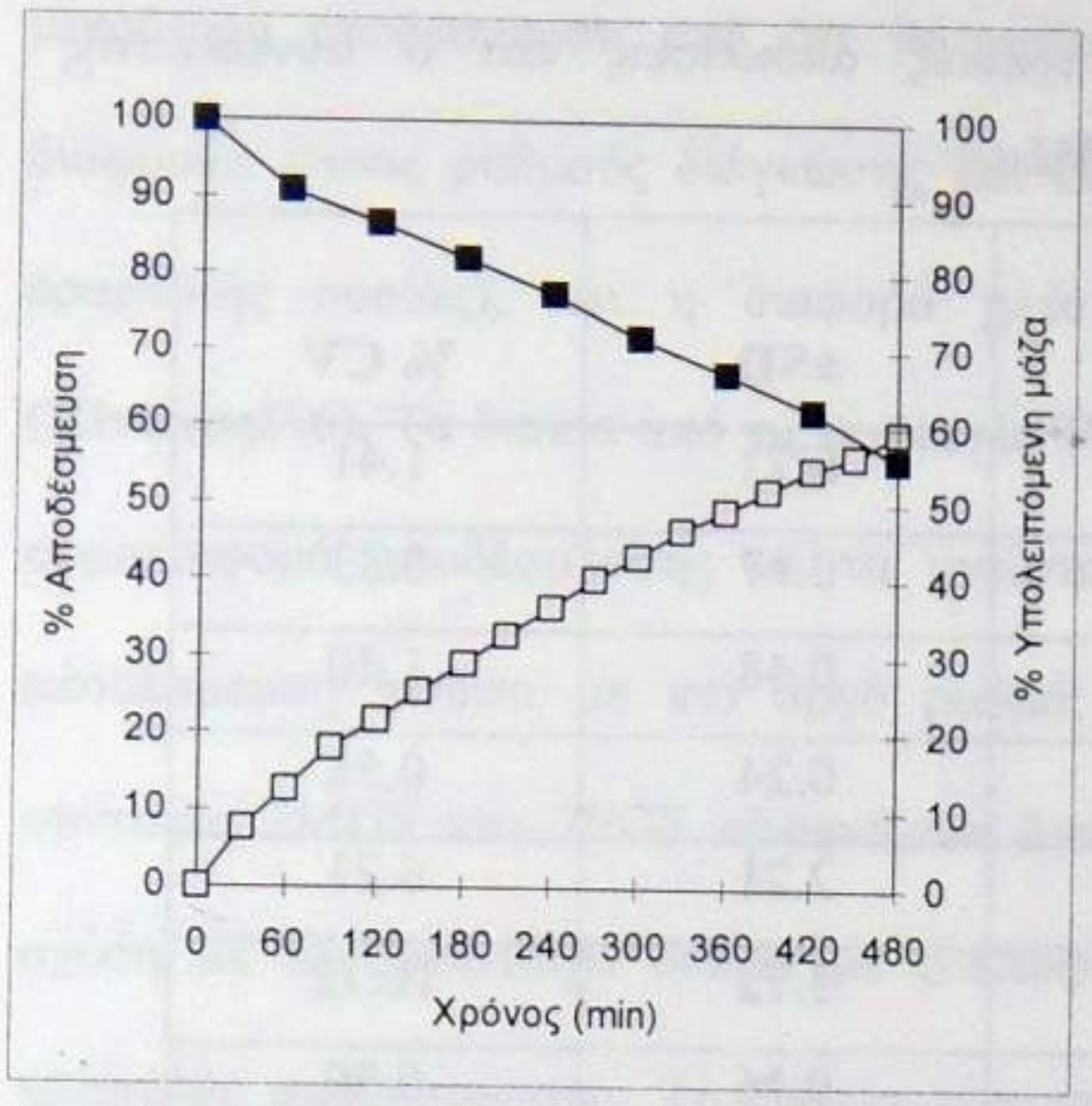
Digitized by Birzeit University Library

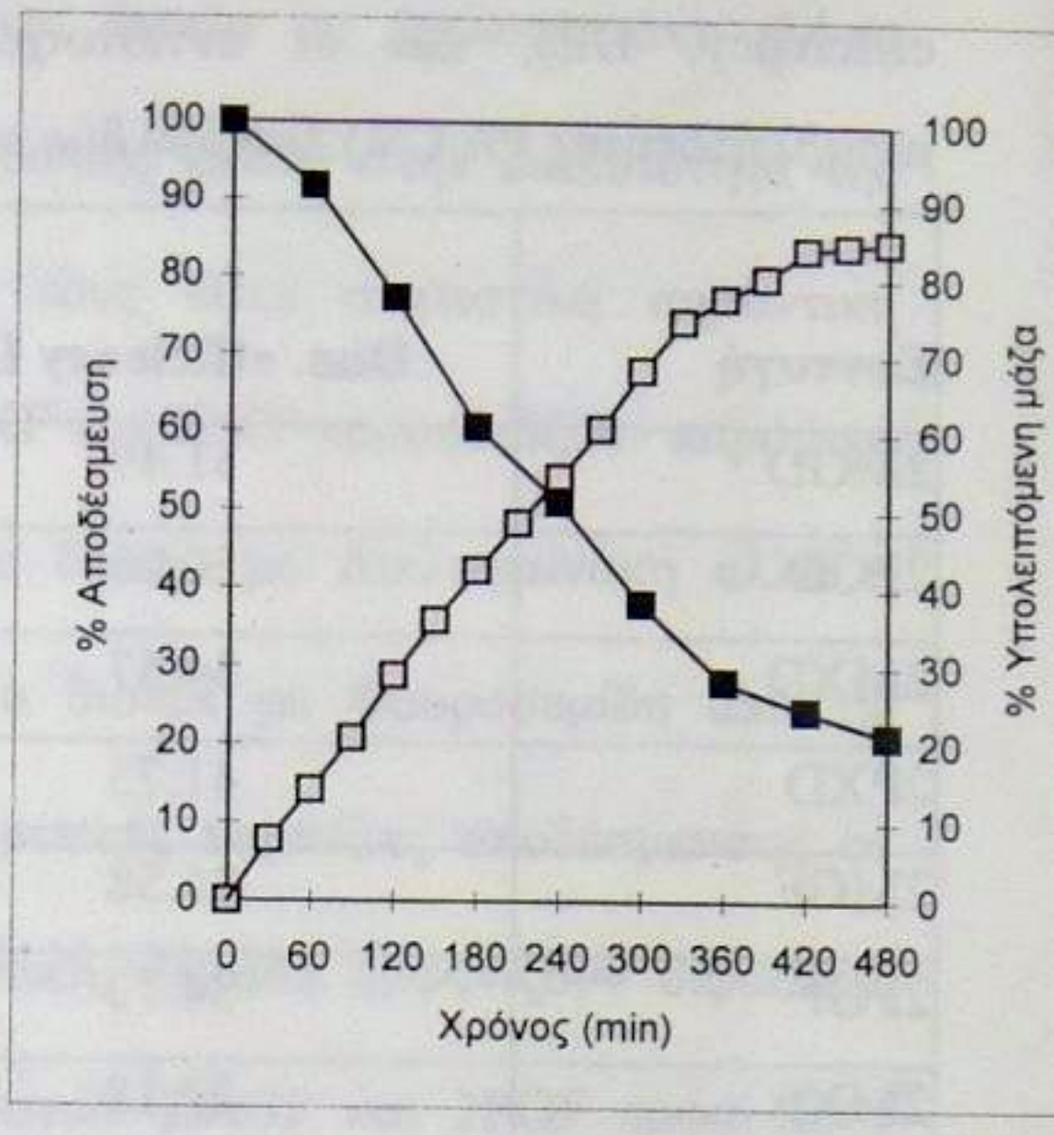
Πίνακας Γ.6 : Μέσες τιμές του παραμέτρου της επαρκείας διάλυσης (dissolution efficiency, DE), και οι αντίστοιχες τυπικές αποκλίσεις και ο συντελεστής μεταβλητότητας (% CV) δισκίων δύο στιβάδων .

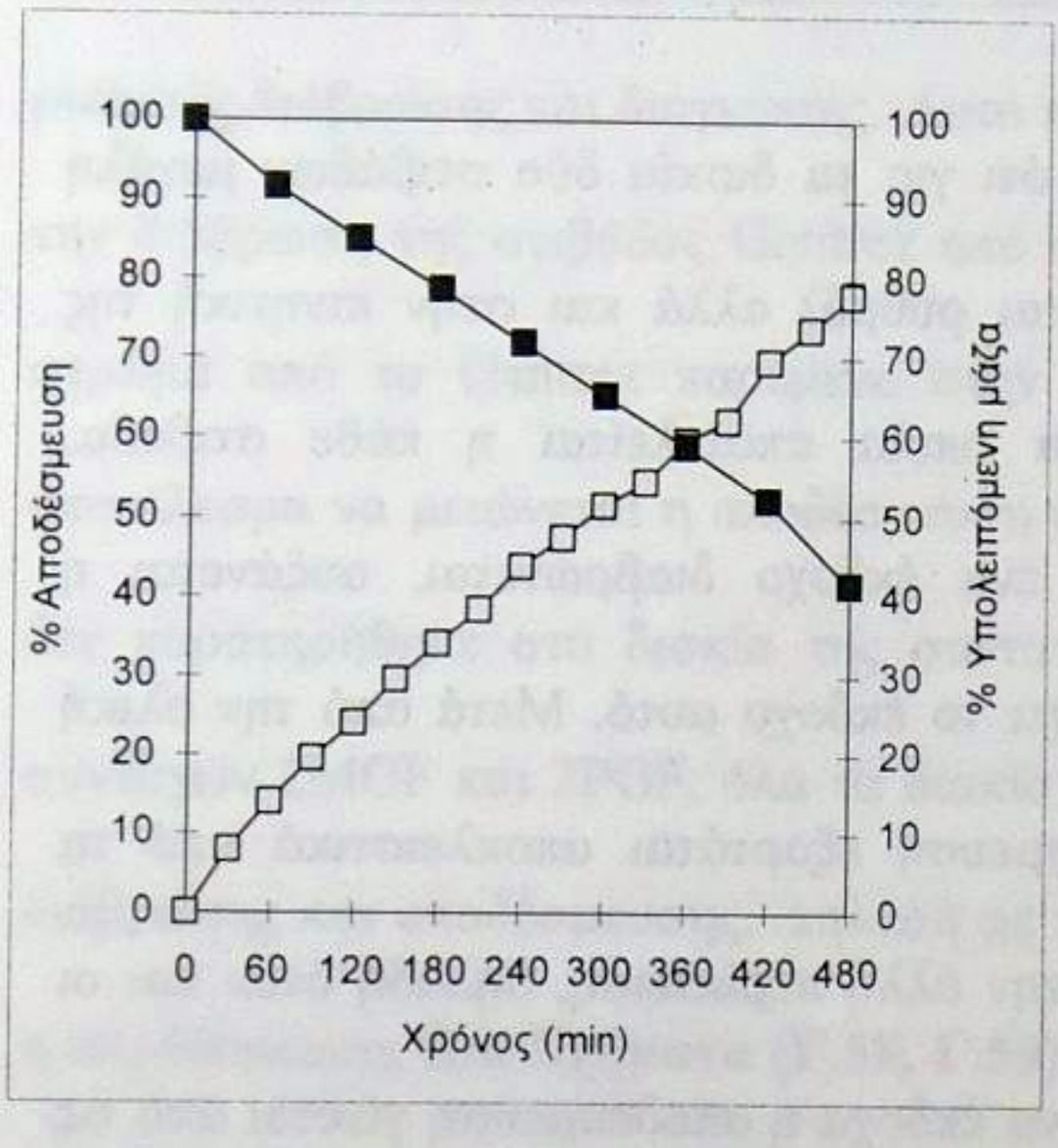
Συνταγή	**Diss. efficiency DE**	**±SD**	**% CV**
2MGD	51.49	0.73	1.41
2PGD	50.06	0.17	0.33
2MXD	34.57	0.48	1.40
2PXD	41.75	0.24	0.58
2MGF	35.58	2.21	6.21
2PGF	34.72	3.72	10.72
2MXF	22.18	0.16	0.70
2PXF	26.13	1.10	4.21

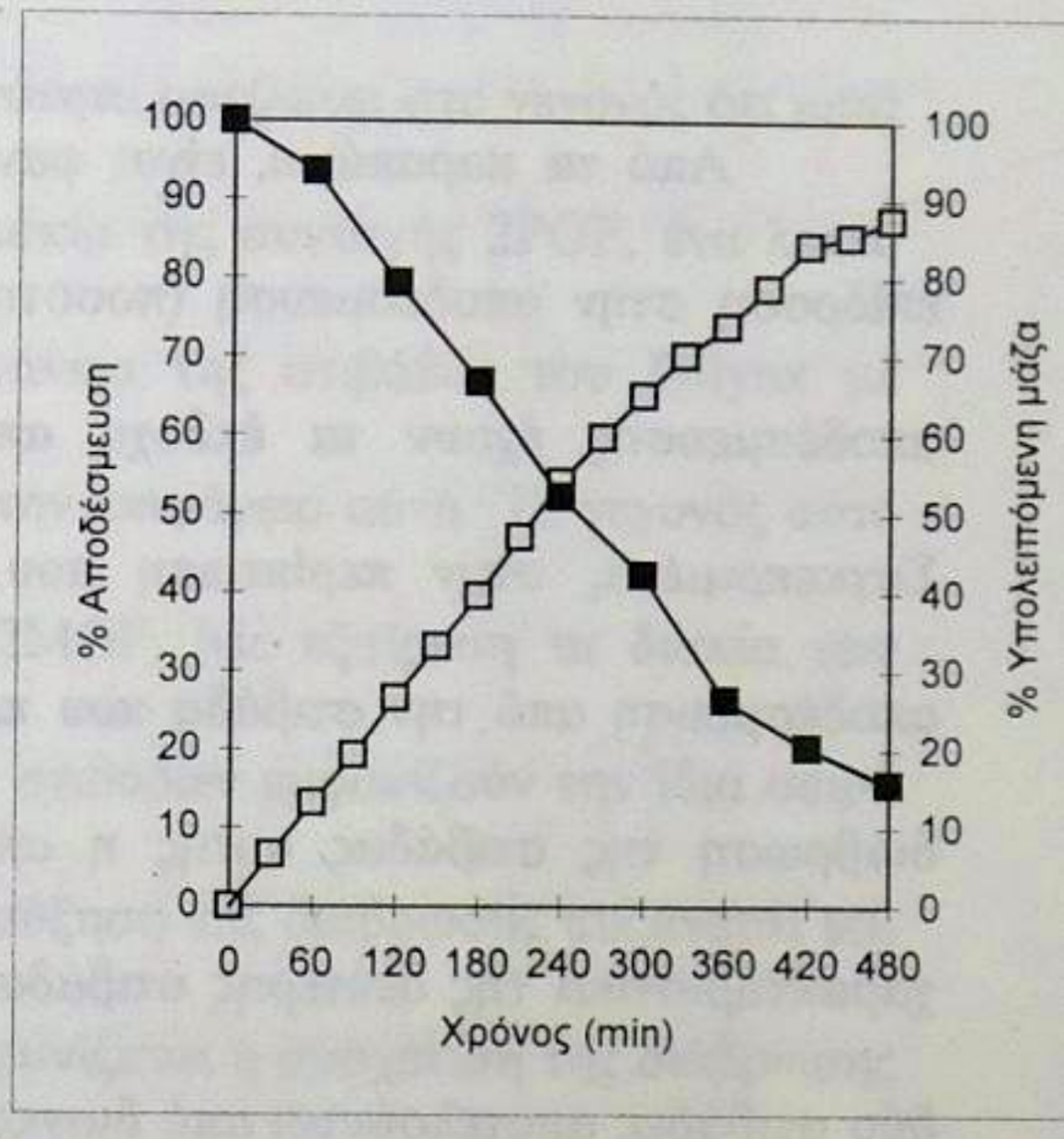
Από τα παραπάνω, είναι φανερό ότι για τα δισκία δύο στιβάδων μεγάλη επίδραση στην αποδέσμευση (ποσότητα και ρυθμό) αλλά και στην κινητική της αποδέσμευσης έχουν τα έκδοχα από τα οποία αποτελείται η κάθε στιβάδα. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση που το ένα έκδοχο διαβρώνεται, αυξάνεται η αποδέσμευση από την στιβάδα που περιέχει το έκδοχο αυτό. Μετά από την ολική διάβρωση της στιβάδας αυτής η αποδέσμευση εξαρτάται αποκλειστικά από τα χαρακτηριστικά της δεύτερης στιβάδας. Στην άλλη περίπτωση, δηλαδή όταν και οι δύο στιβάδες αποτελούνται από διογκούμενα έκδοχα η αποδέσμευση γίνεται από τις στιβάδες αυτές με διαφορετικό ρυθμό που επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά του υλικού που απαρτίζεται η κάθε στιβάδα. Στην περίπτωση που η μία στιβάδα διογκώνεται πλήρως και αποδεσμεύει όλη την ποσότητα της δραστικής ουσίας τότε λειτουργεί σαν φραγμός και ελαττώνει την αποδέσμευση.

Digitized by Birzeit University Library





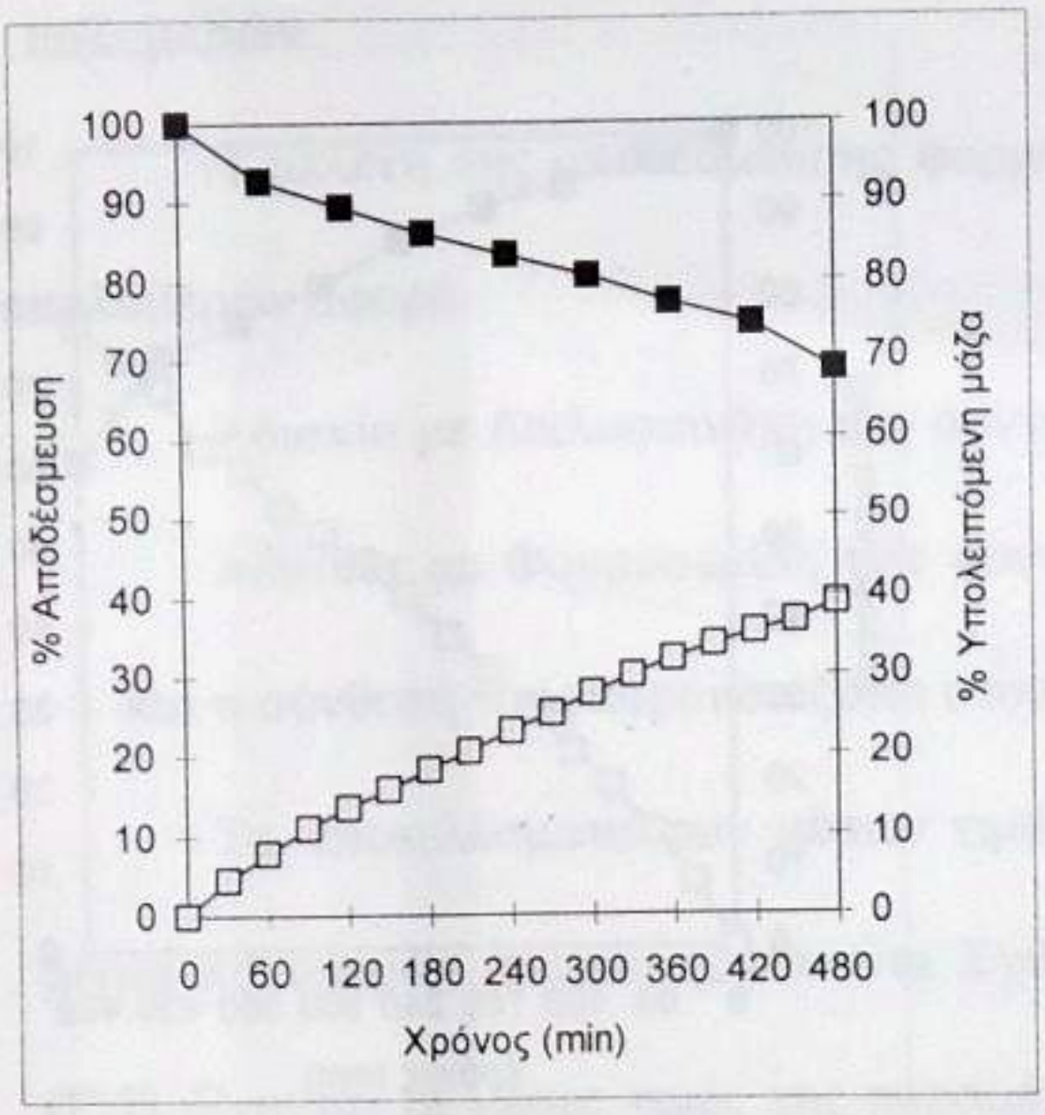




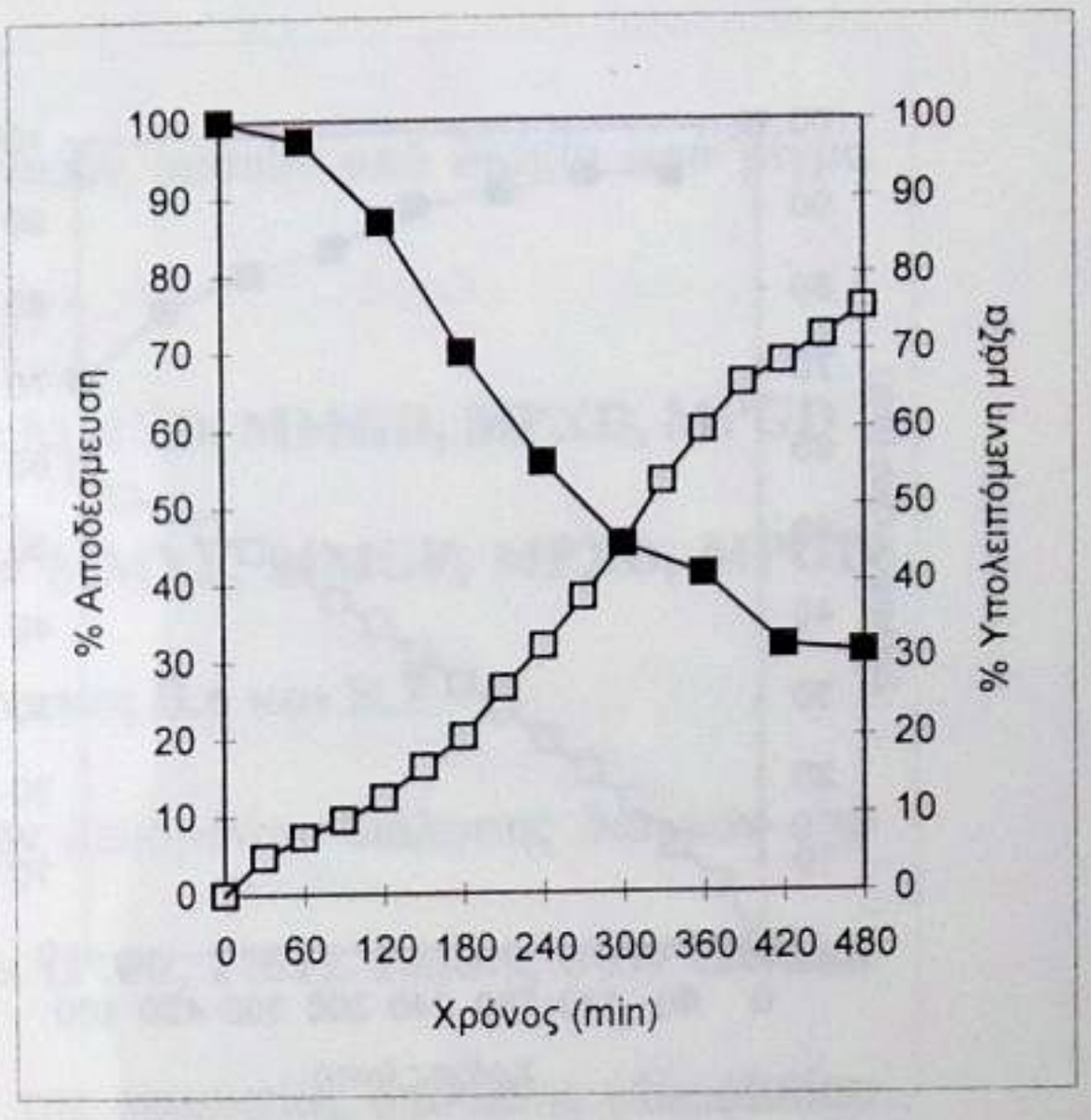
Σχήμα Γ.58 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών της % αθροιστικής αποδέσμευσης και της% υπολειπόμενης μάζας δισκίων των συνταγών **Α) 2MXD, Β) 2MGD, Γ) 2PXD και Δ) 2PGD**, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

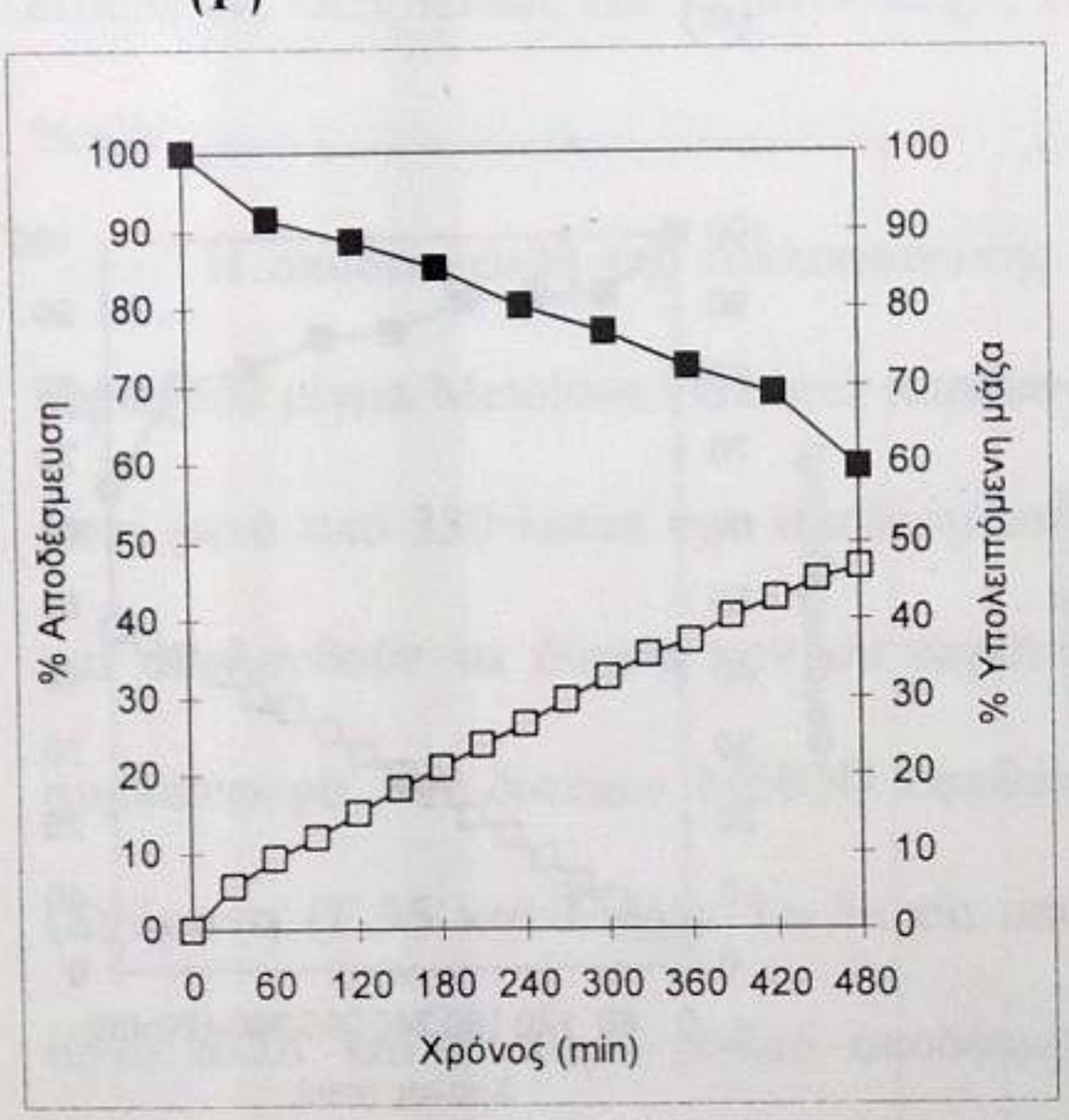
(A)



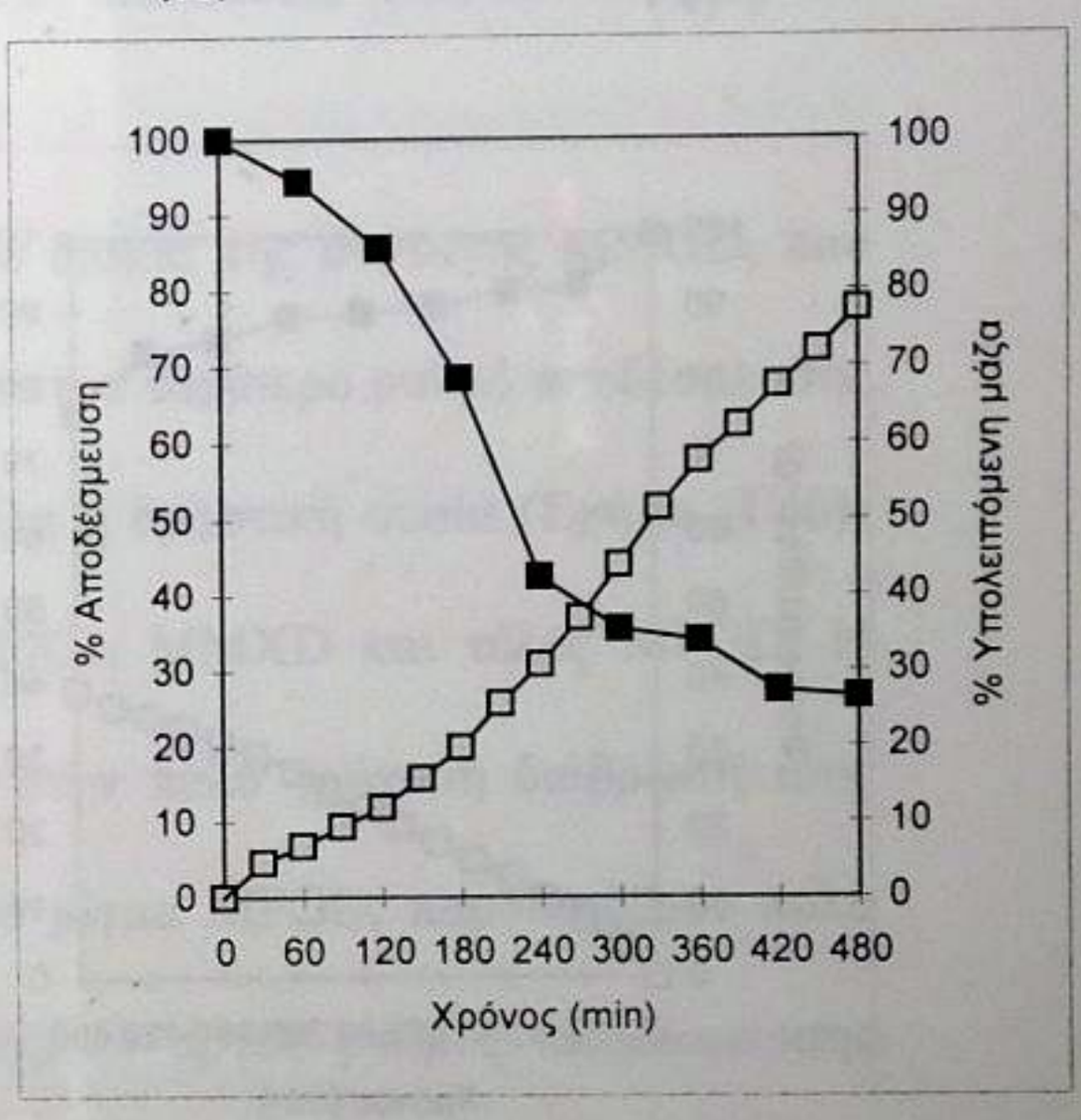
(B)



(Γ)



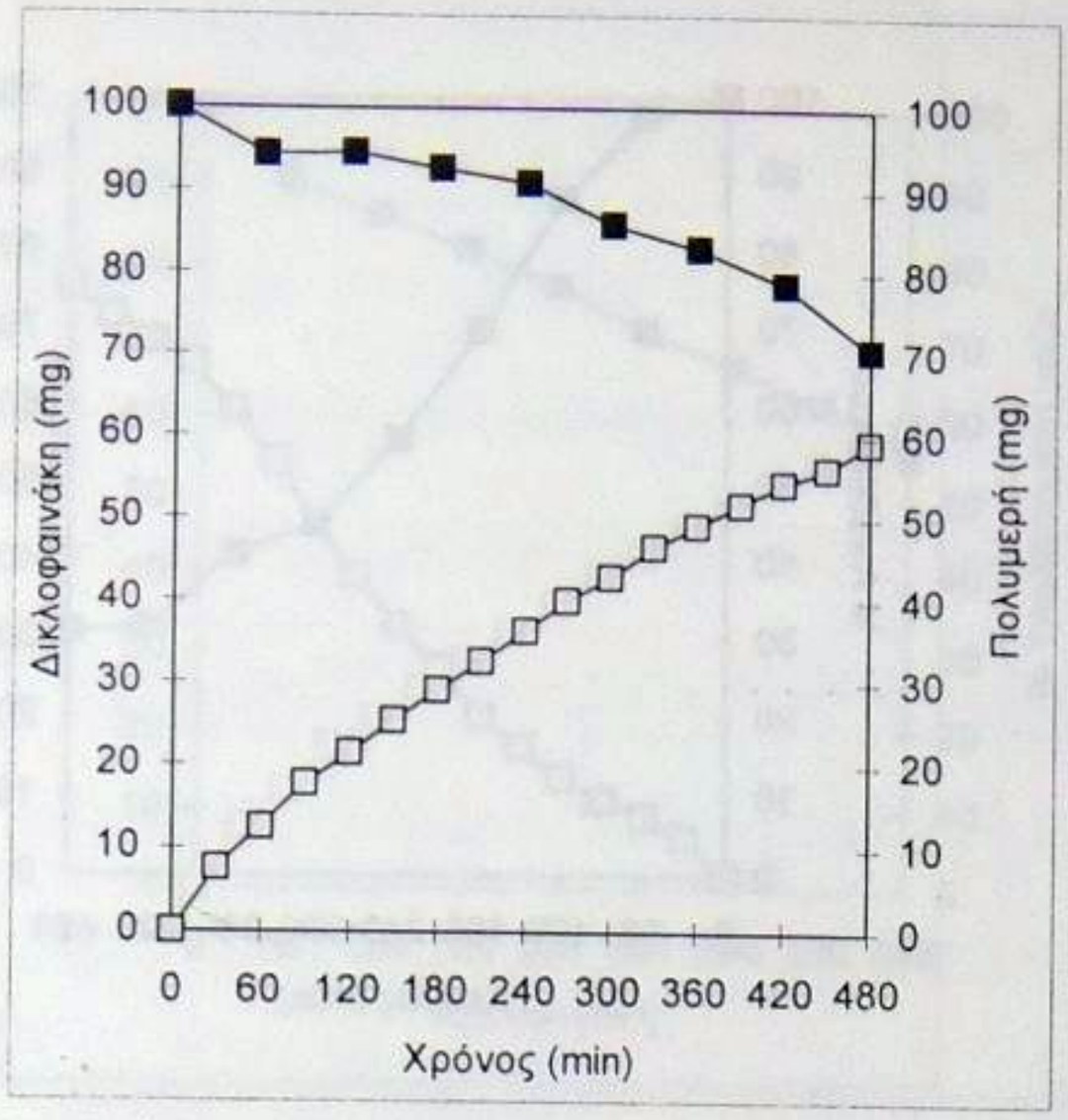
(Δ)



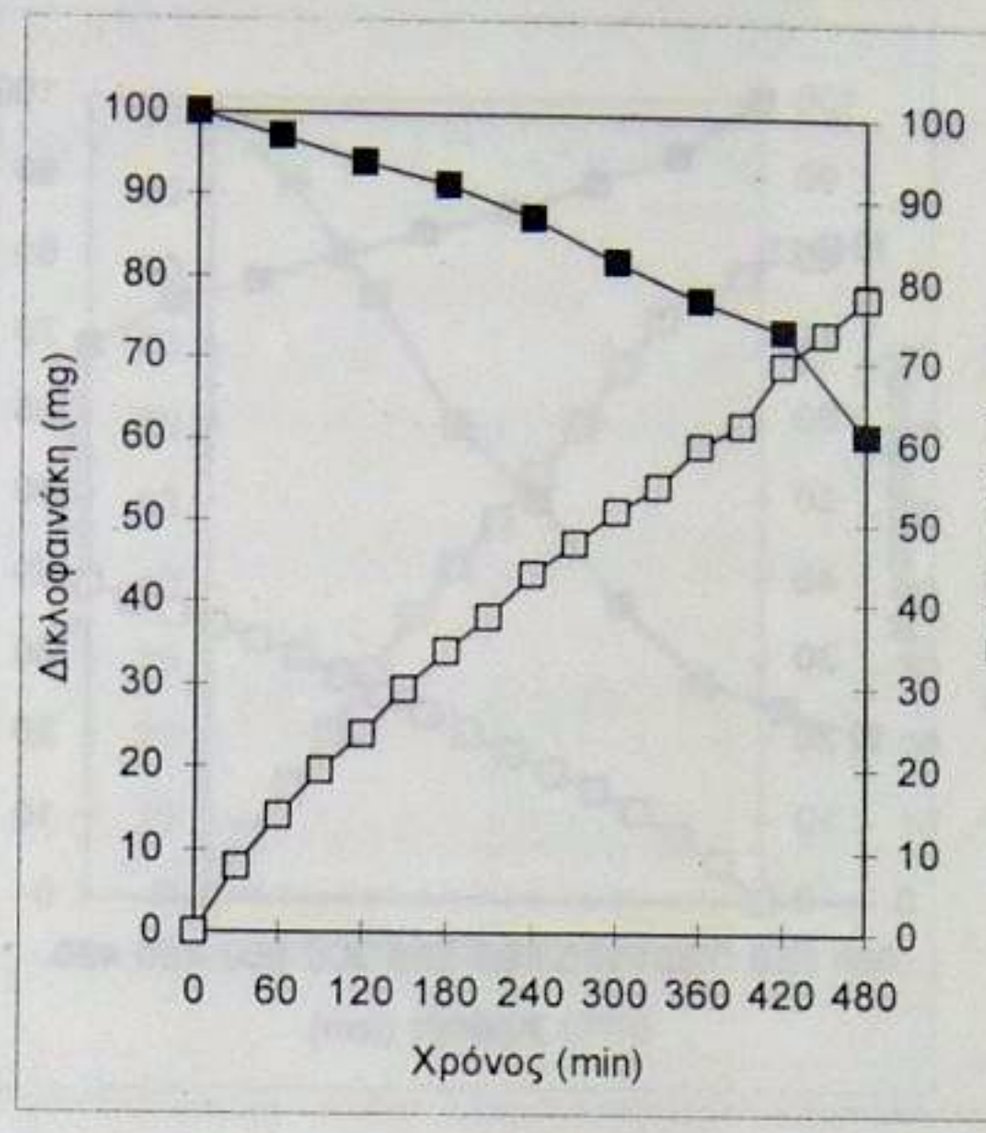
Σχήμα Γ.59 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών της % αθροιστικής αποδέσμευσης και της% υπολειπόμενης μάζας δισκίων των συνταγών **A) 2MXF, B) 2MGF, Γ) 2PXF και Δ) 2PGF**, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

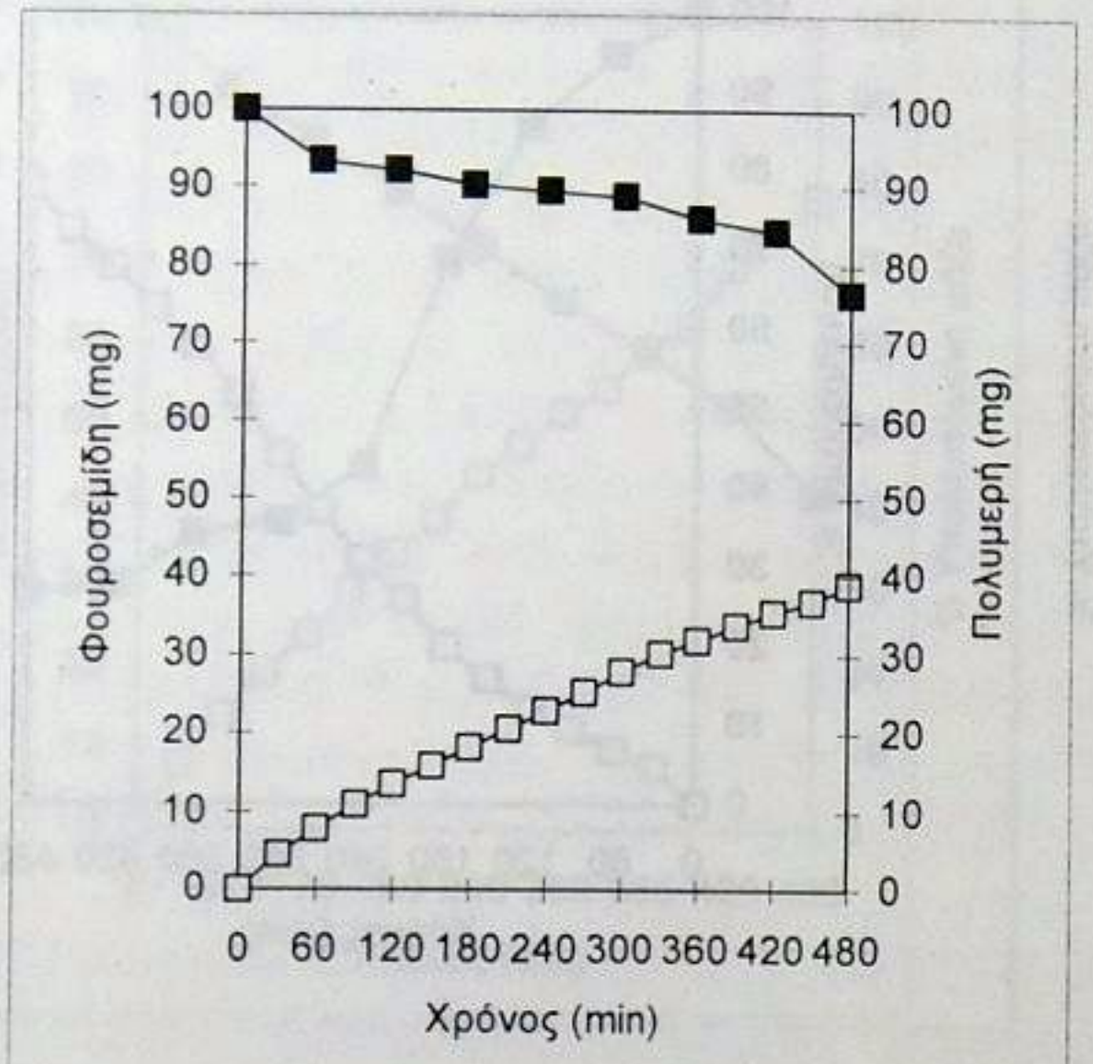
(A)



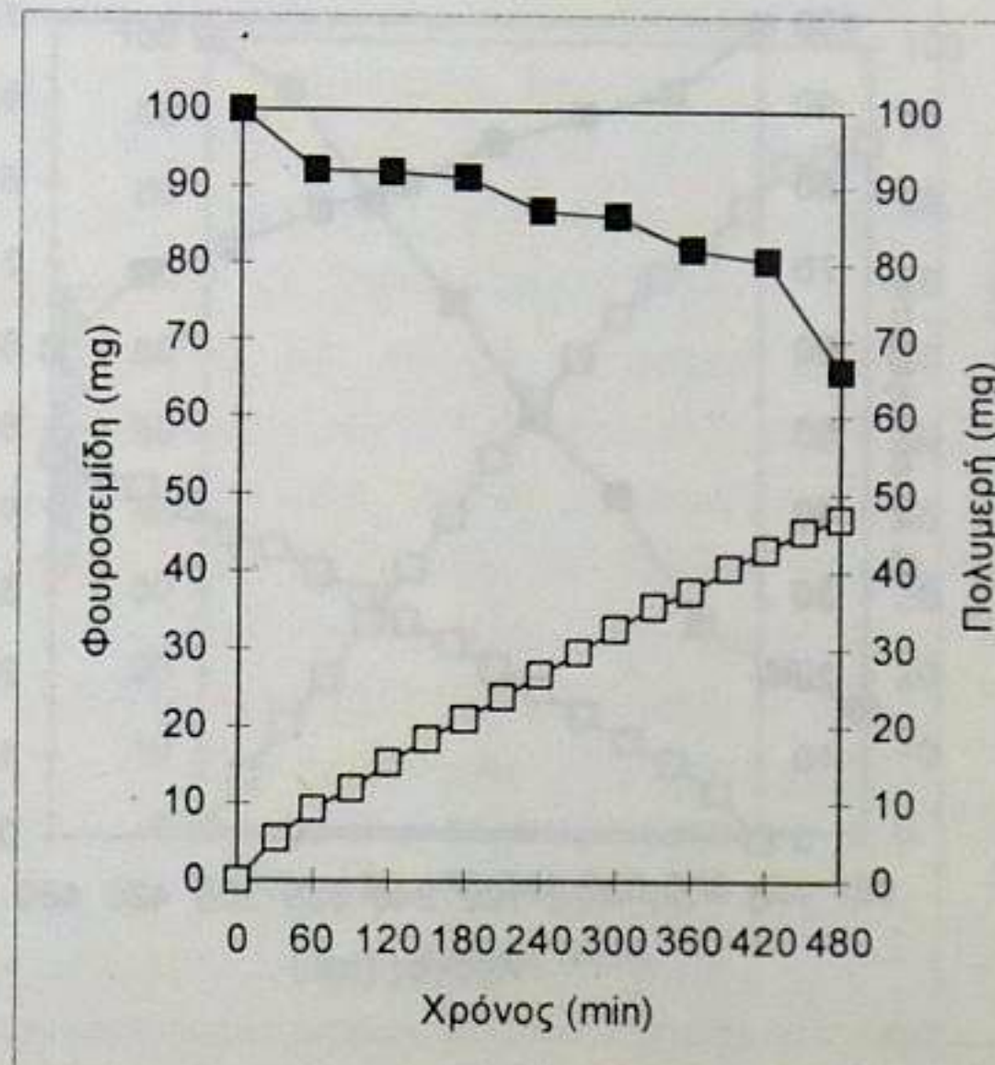
(B)



(Γ)



(Δ)



Σχήμα Γ.59.Α : Απεικονίσεις των μέσων τιμών της αποδέσμευσης του φαρμάκου και της υπολειπόμενης μάζας των πολυμερών για δισκία των συνταγών **Α) 2MXD, Β) 2PXD, Γ) 2MXF και Δ) 2PXF**, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

28.3. Μελέτη της αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών από δισκία από μίγμα πολυμερών

Η μελέτη της αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών από δισκία από μίγμα πολυμερών αφορά :

➢δισκία με Δικλοφαινάκη των συνταγών **MMXD, MMGD, MPXD, MPGD**

➢δισκία με Φουροσεμίδη των συνταγών **MMXF, MMGF, MPXD, MPGD**

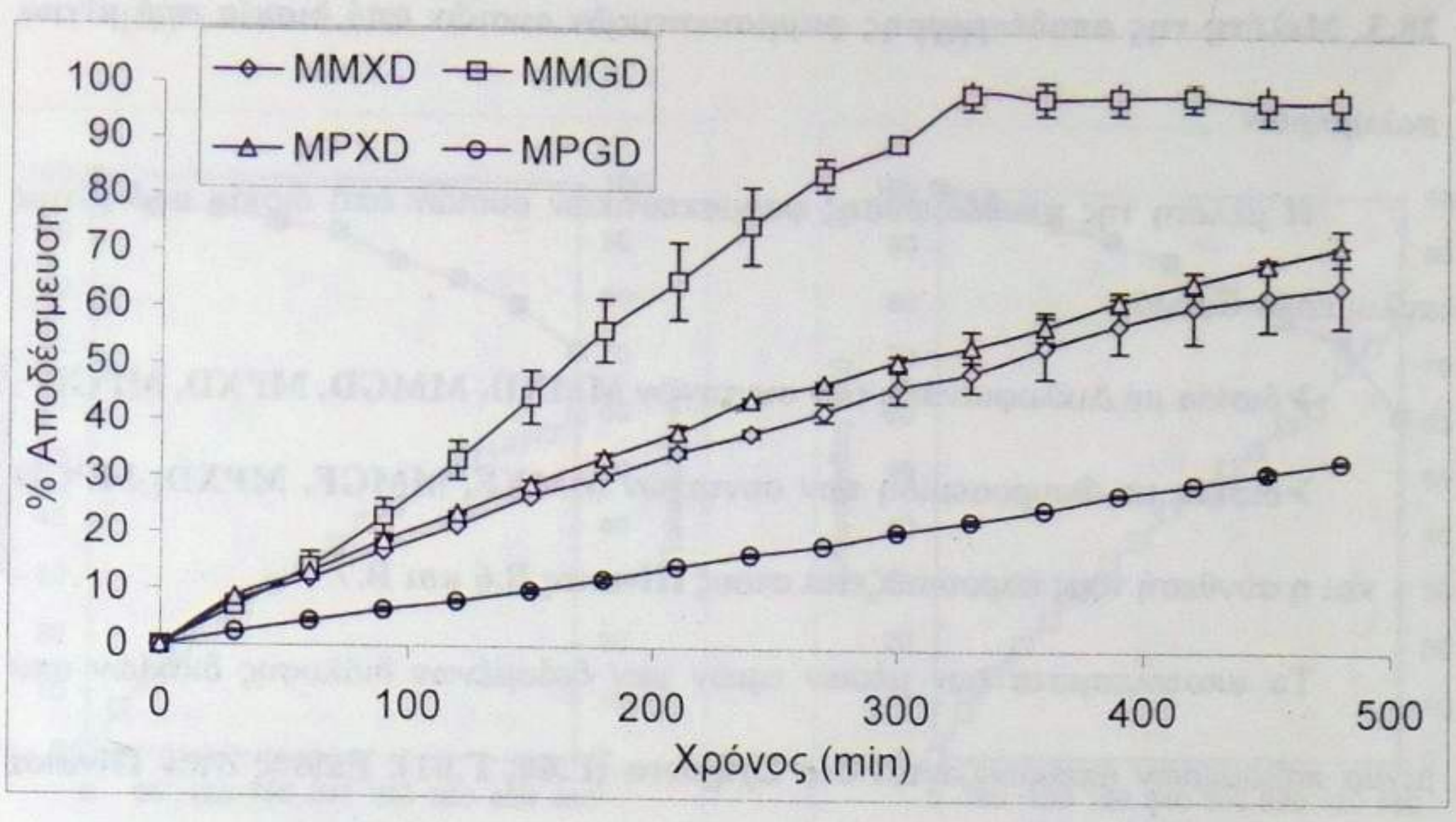
και η σύνθεσή τους παρουσιάζεται στους **Πίνακες Β.6 και Β.7**.

Τα αποτελέσματα των μέσων τιμών των δεδομένων διάλυσης δισκίων από μίγμα πολυμερών απεικονίζονται στα **Σχήματα (Γ.60, Γ.61)**. Επίσης στον **Πίνακα (Γ.7)** δίνονται οι μέσες τιμές της παραμέτρου της επαρκείας διάλυσης (dissolution efficiency, DE), καθώς και τις αντίστοιχες τυπικές αποκλίσεις (SD) και οι τιμές του % CV.

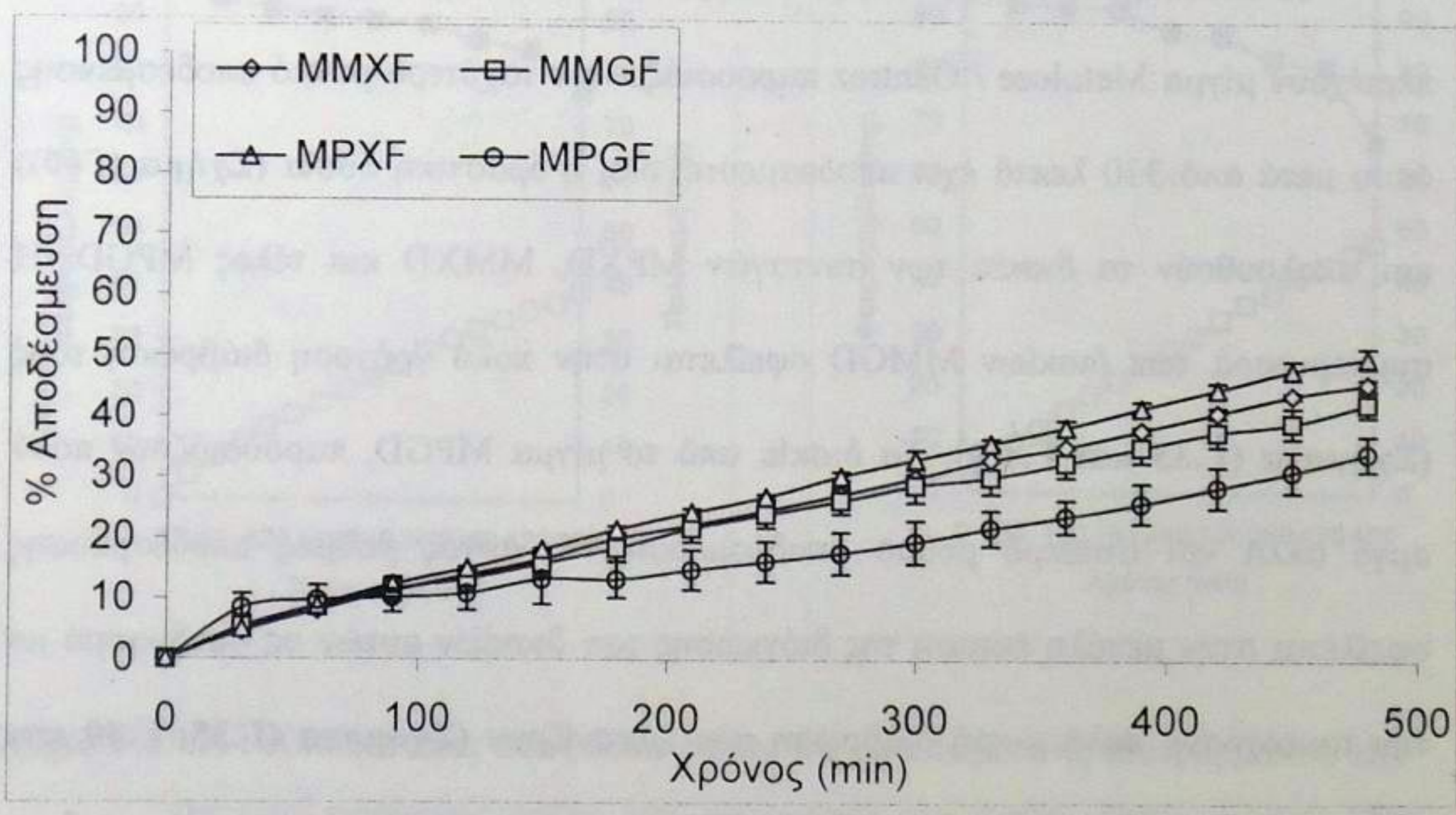
Η αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης από δισκία της συνταγής MMGD, που περιέχουν μίγμα Metolose / Gantrez παρουσιάζει τον ταχύτερο ρυθμό αποδέσμευσης όπου μετά από 330 λεπτά έχει αποδεσμευτεί όλη η δραστική ουσία **(Σχήμα (Γ60))** και ακολουθούν τα δισκία των συνταγών MPXD, MMXD και τέλος MPGD. Η συμπεριφορά των δισκίων MMGD οφείλεται στην πολύ γρήγορη διάβρωσή τους **(Σχήματα (Γ.35 και Γ.46))**. Τα δισκία από το μίγμα MPGD, παρουσιάζουν πολύ αργό αλλά και σταθερό ρυθμό αποδέσμευσης. Ο αργός ρυθμός αποδέσμευσης οφείλεται στην μεγάλη έκταση της διόγκωσης των δισκίων αυτών σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη πολύ μικρή διάβρωση που εμφανίζουν **(Σχήματα (Γ.35, Γ.40 και Γ.46))**.

Τα δισκία από των συνταγών MPXD και MMXD, παρουσιάζουν παρόμοια μορφή καμπύλης αποδέσμευσης, με τα πρώτα να εμφανίζουν μεγαλύτερη αποδέσμευση και η μεταξύ τους διαφορά είναι στατιστικά σημαντική (t-test).

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.60 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της % αθροιστικής αποδέσμευσης **δισκίων από μίγμα πολυμερών** των συνταγών **MMXD**, **MMGD**, **MPXD** και **MPGD** που περιέχουν Δικλοφαινάκη, σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.61 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών και των τυπικών αποκλίσεων της % αθροιστικής αποδέσμευσης **δισκίων από μίγμα πολυμερών** των συνταγών **MMXF**, **MMGF**, **MPXF** και **MPGF** που περιέχουν Φουροσεμίδη, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

Η διαφορά στην αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης μεταξύ των παραπάνω δισκίων παρά το ότι εμφανίζουν παρόμοιο ρυθμό διάβρωσης **(Σχήμα Γ.46)**, πιθανότατα οφείλεται στη δημιουργία πιο χαλαρής γέλης που σχηματίζεται στην επιφάνεια των δισκίων της συνταγής MPXD σε συνδυασμό με την μεγαλύτερη διόγκωση που παρουσιάζουν τα δισκία αυτά σε σύγκριση με τα δισκία της συνταγής MMXD. Αυτό συνεπάγεται ότι μεγαλύτερη ποσότητα μέσου διάλυσης διεισδύει και παραμένει στην μήτρα των δισκίων με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη διόγκωση που στην συνέχεια ακολουθείται από σταδιακή διάλυση της στιβάδας γέλης, γεγονός που επιφέρει την διάλυση μεγαλύτερης ποσότητας δραστικής ουσίας και την αποδέσμευση της από την μήτρα.

Τα δισκία με Φουροσεμίδη δεν παρουσιάζουν μεγάλη διαφοροποίηση μεταξύ τους όσον αφορά την αποδέσμευση του φαρμάκου. Τα δισκία της συνταγής MPGF εμφανίζουν την μεγαλύτερη επιβράδυνση σε σχέση με την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από ότι τα άλλα δισκία, και η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική. Τα δισκία από τις άλλες τρεις συνταγές παρουσιάζουν μικρή διαφορά μεταξύ τους, μόνο στην περίπτωση δισκίων από το μίγμα MMXF είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά τους σε σχέση με τα δισκία της συνταγής MPGF. Η διαφορά μεταξύ τους στην αποδέσμευση οφείλεται στο διαφορετικό ρυθμό διάβρωσης που εμφανίζουν **(Σχήματα (Γ.47 και Γ.61))**.

Η Δικλοφαινάκη παρουσιάζει μεγαλύτερη αποδέσμευση από την Φουροσεμίδη σε όλα τα δισκία από μίγματα πολυμερών και η διαφορά μεταξύ τους είναι στατιστικά σημαντική **(Πίνακα Γ.7)**. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη διαλυτότητα της Δικλοφαινάκης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το γεγονός αυτό επηρεάζει σημαντικά την διόγκωση και διάβρωση / διάλυση των δισκίων με αποτέλεσμα την αύξηση της αποδέσμευσης με την αύξηση της διαλυτότητας της

Digitized by Birzeit University Library

δραστικής ουσίας. Εξαίρεση αποτελούν τα δισκία από τις συνταγές MPGD και MPGF τα οποία εμφανίζουν παρόμοια % αποδέσμευση και στις δύο περιπτώσεις. Το φαινόμενο αυτό πιθανόν οφείλεται στα φαινόμενα διόγκωσης και διάβρωσης των δισκίων από τις συνταγές αυτές (βλ. Γ.4.3,Γ.5.3).

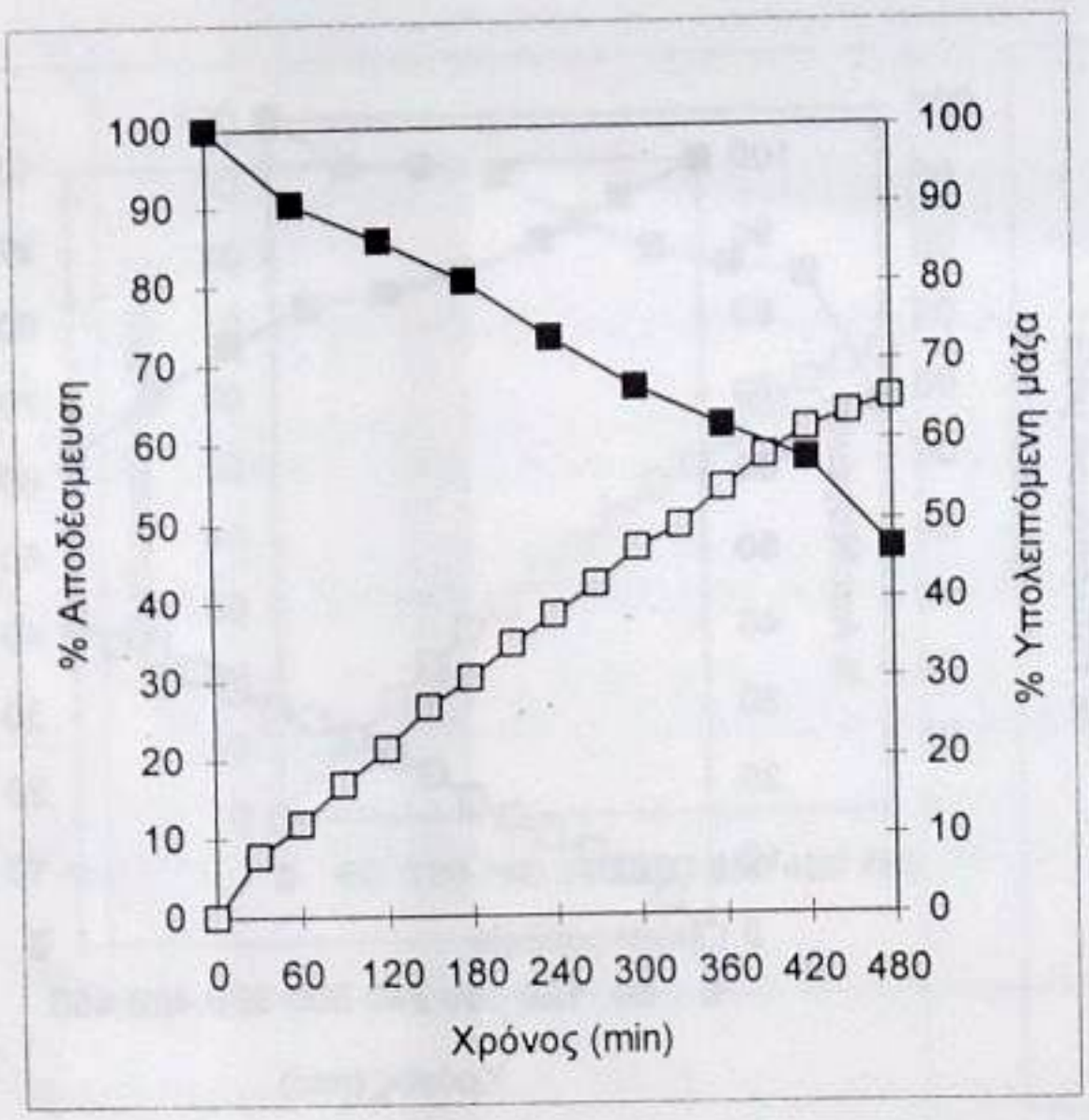
Στα **Σχήματα (Γ.62, Γ.63)** διαφαίνεται επίδραση της διάβρωσης δισκίων από μίγμα πολυμερών στην αποδέσμευση των δραστικών ουσιών. Όπως στα δισκία πολλαπλών στιβάδων και στα δισκία από μίγμα πολυμερών η διάβρωση παίζει καθοριστικό ρόλο στην αποδέσμευση των δραστικών ουσιών. Επίσης από το **Σχήμα (Γ.63.Α)** προκύπτει ότι η αυξημένη απώλεια βάρος που παρουσιάζουν τα δισκία με Δικλοφαινάκη σε σχέση με τα δισκία με Φουροσεμίδη δεν είναι αποτέλεσμα μόνο της αυξημένης αποδέσμευσής της αλλά και λόγω της μεγαλύτερης διάβρωσης που παρουσιάζουν τα πολυμερή.

Πίνακας Γ.7 : Μέσες τιμές της παραμέτρου της επαρκείας διάλυσης (dissolution efficiency, DE), και οι αντίστοιχές τυπικές αποκλίσεις και ο συντελεστής μεταβλητότητας (% CV) δισκίων από μίγμα πολυμερών .

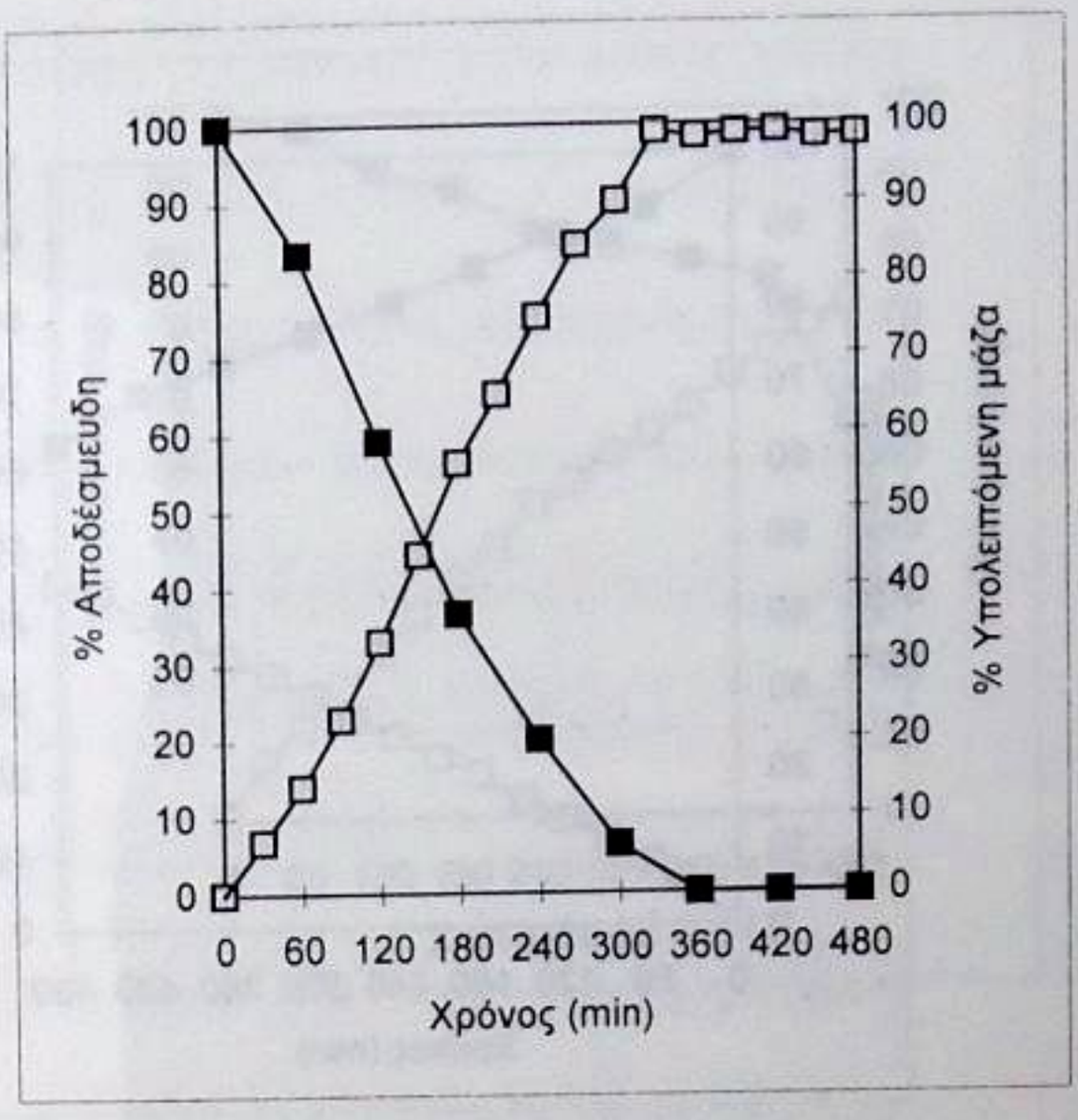
Συνταγή	**Diss. efficiency DE**	**±SD**	**% CV**
MMGD	63.47	2.14	3.37
MPGD	16.65	0.19	1.12
MMXD	37.16	2.23	6.01
MPXD	40.74	0.94	2.32
MMGF	23.12	2.06	8.90
MPGF	17.62	2.95	16.77
MMXF	24.58	0.55	2.23
MPXF	26.85	0.61	2.27

Digitized by Birzeit University Library

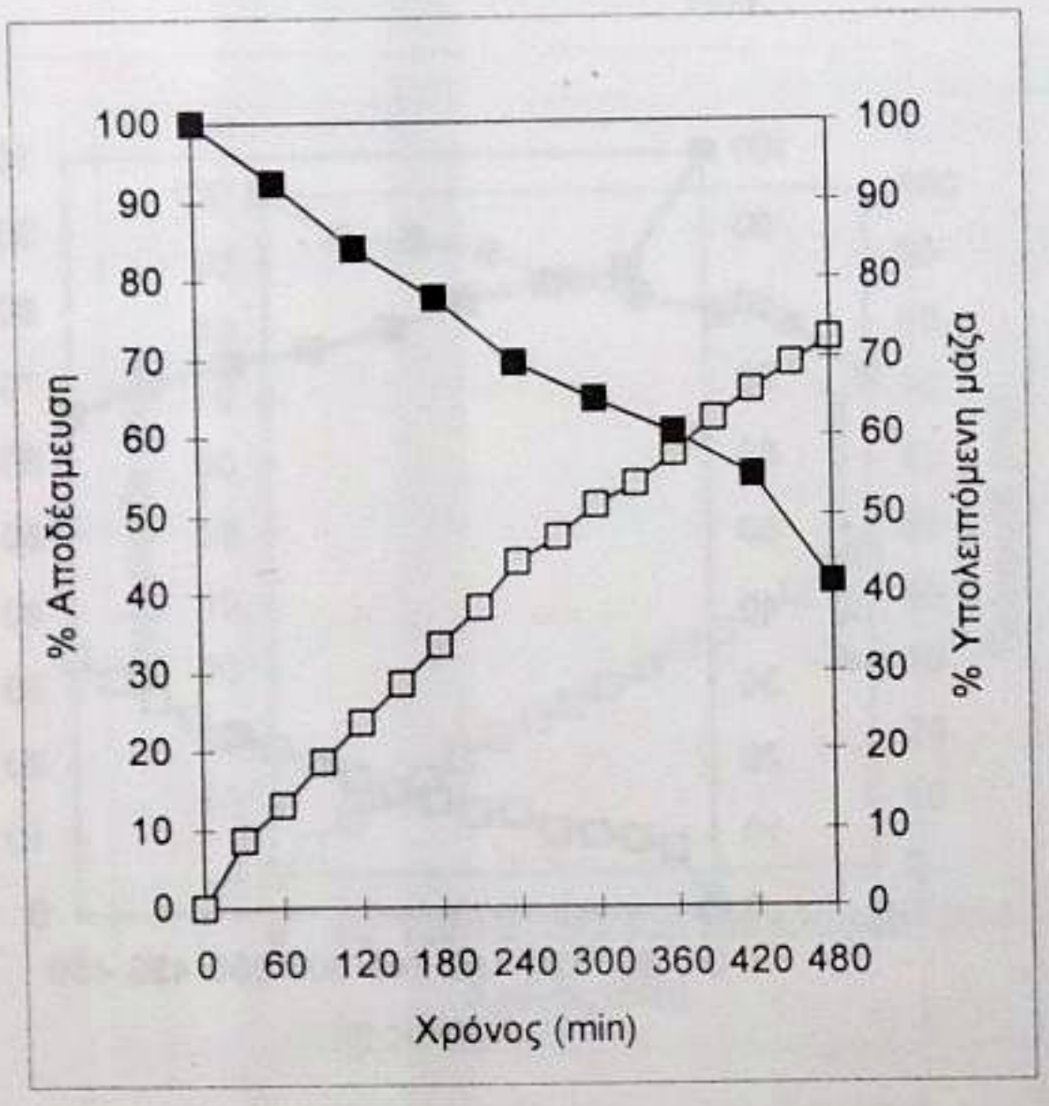
(A)



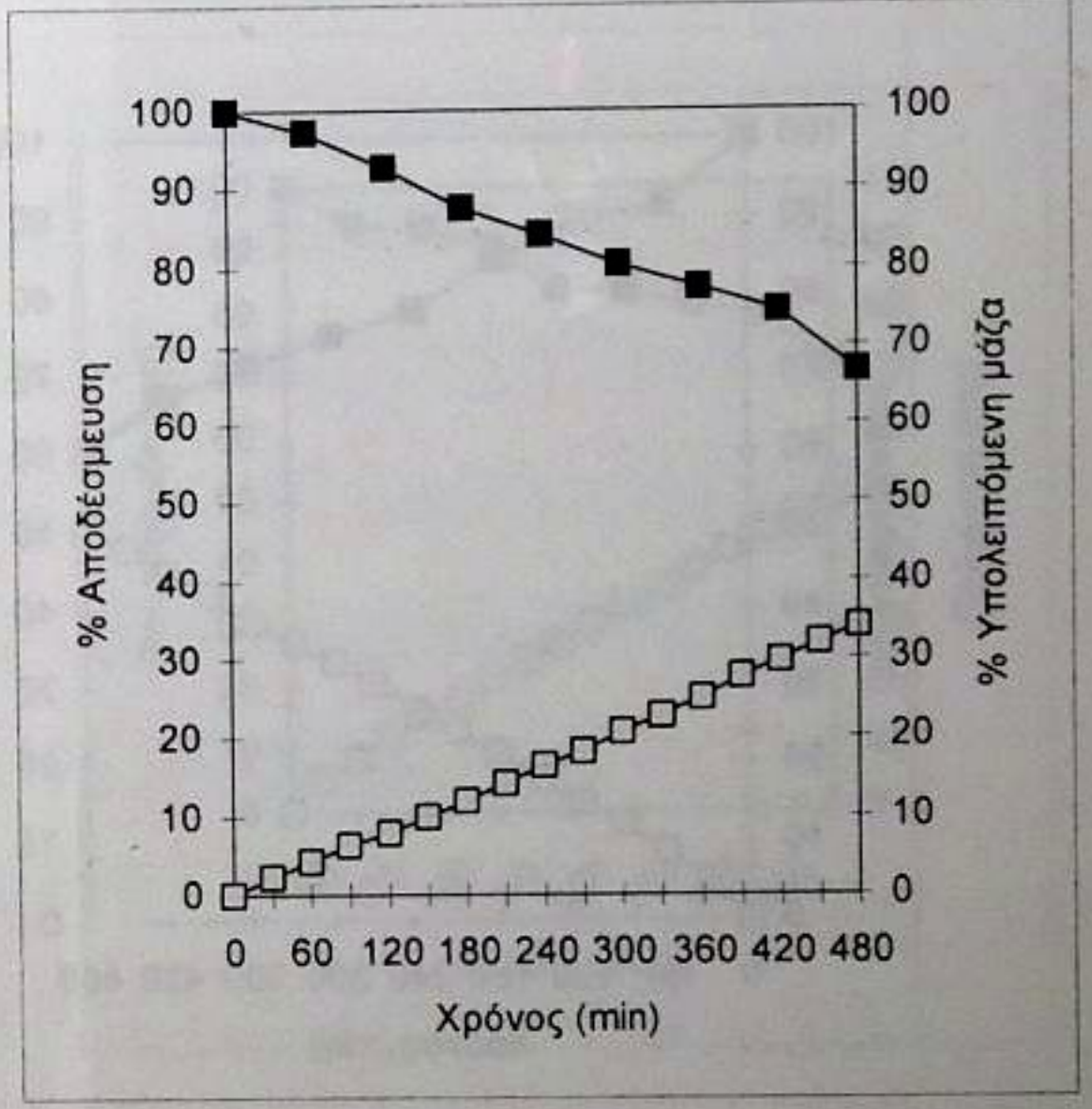
(B)



(Γ)



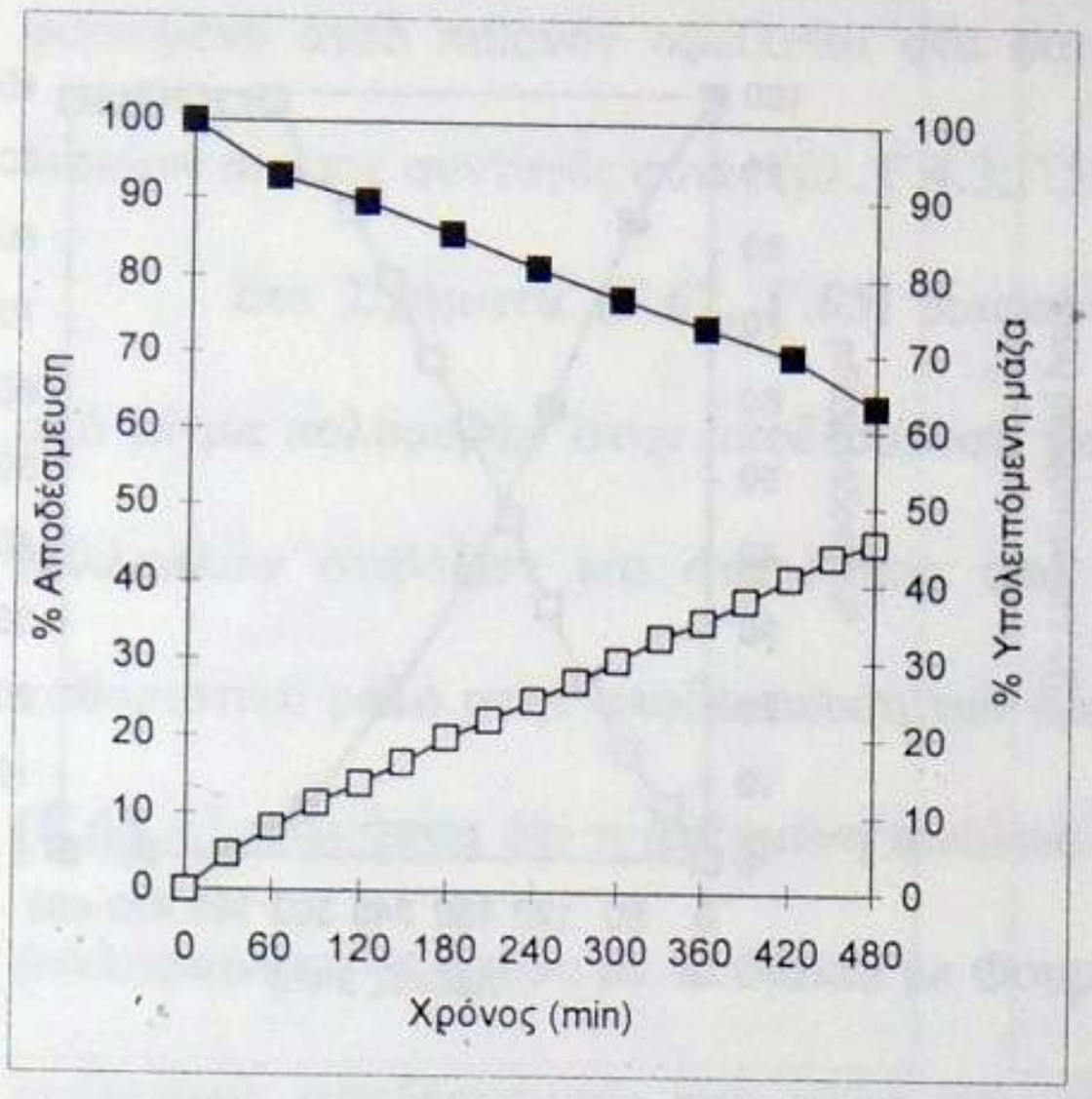
(Δ)



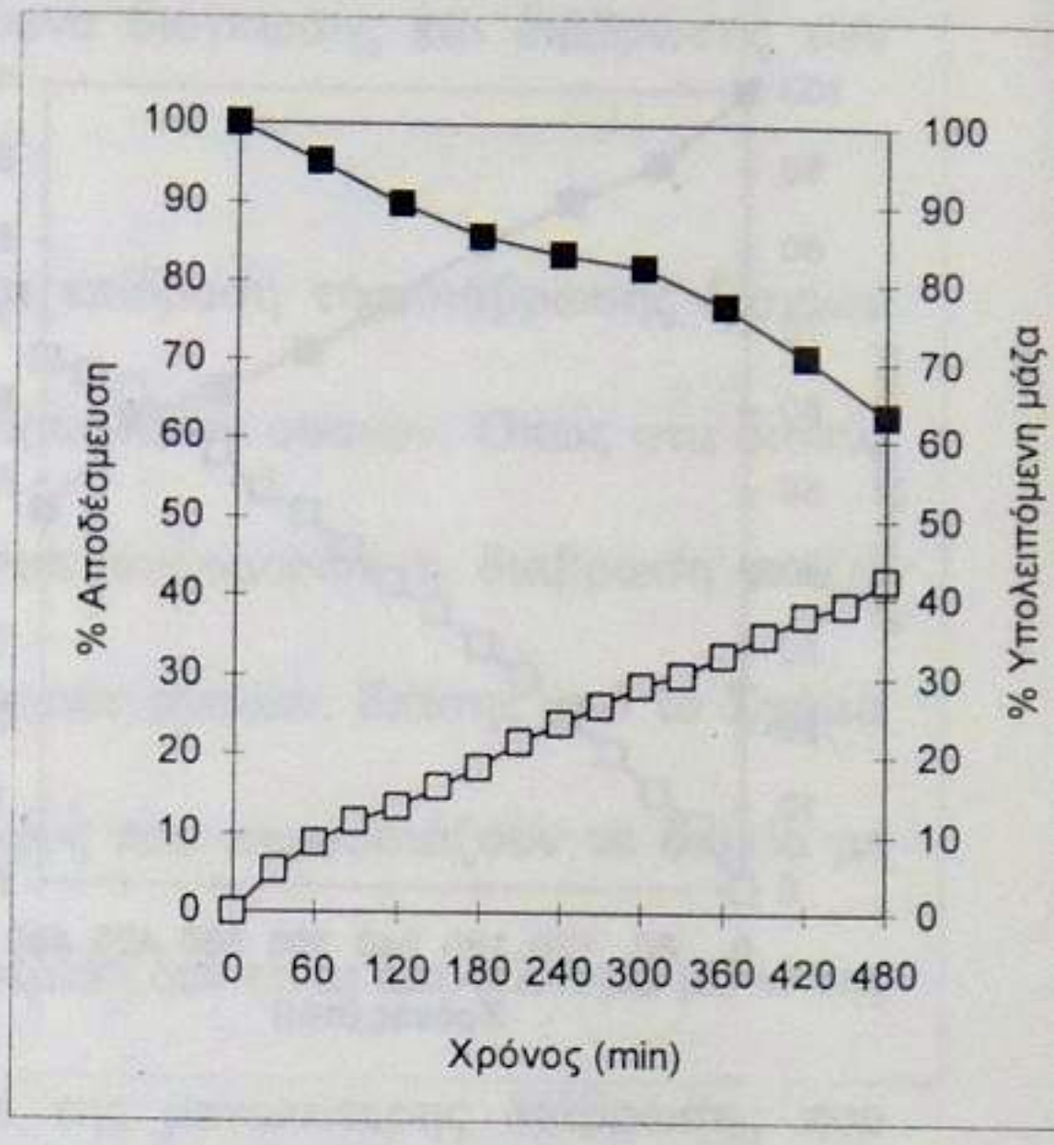
Σχήμα Γ.62 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών της % αθροιστικής αποδέσμευσης και της% υπολειπόμενης μάζας δισκίων των συνταγών **Α) MMXD, Β) MMGD, Γ) MPXD και Δ) MPGD**, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

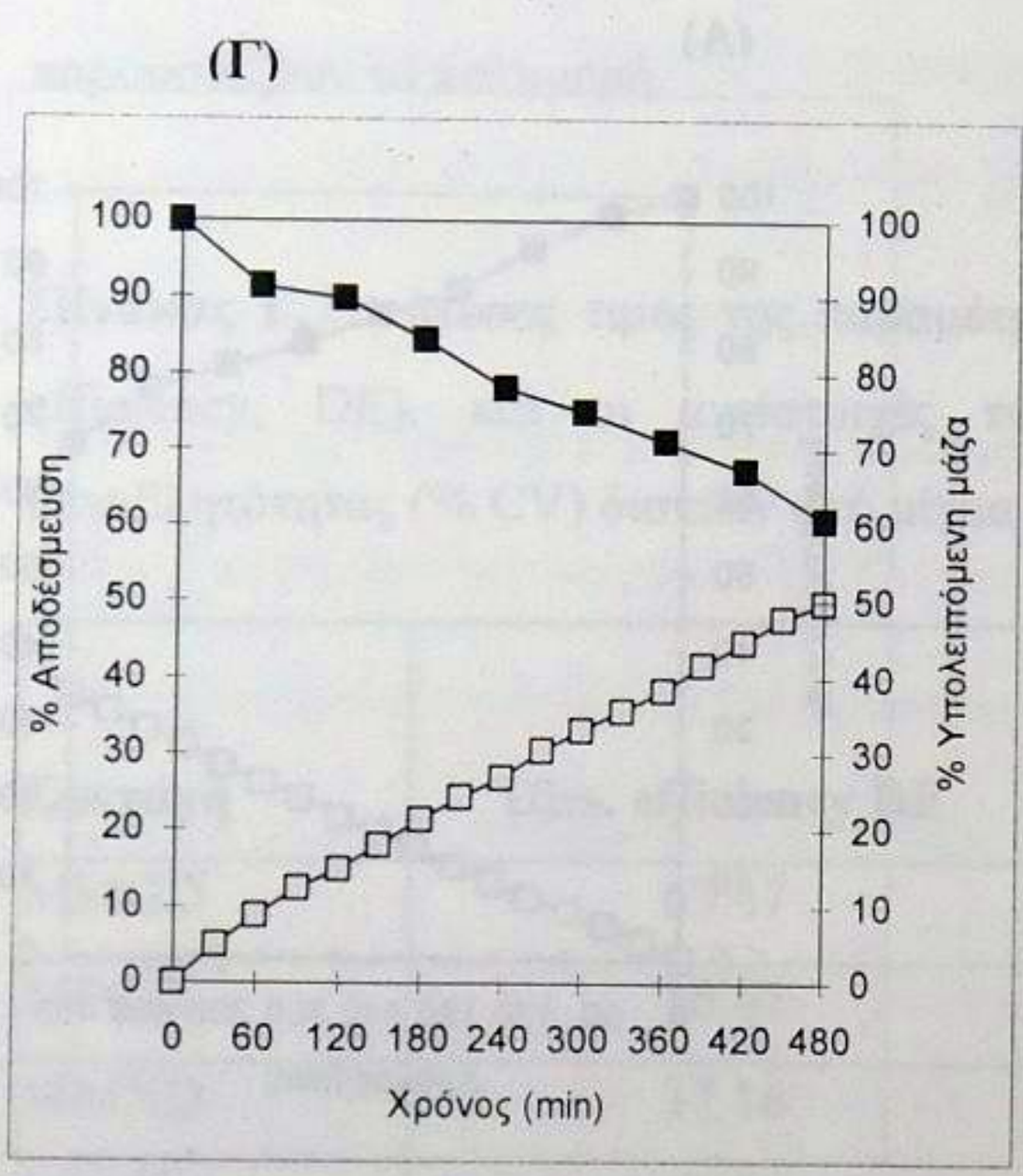
(A)



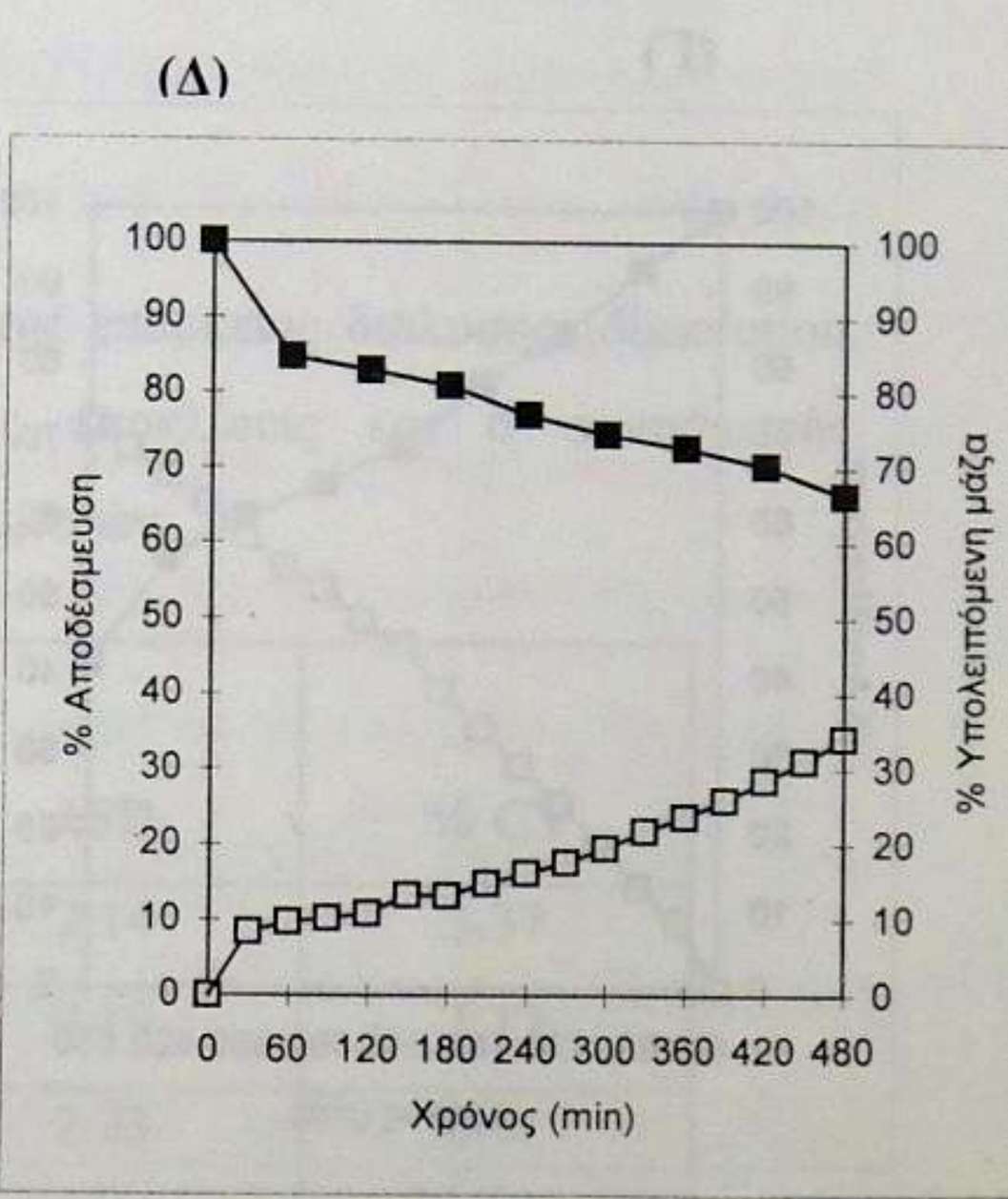
(B)



(Γ)



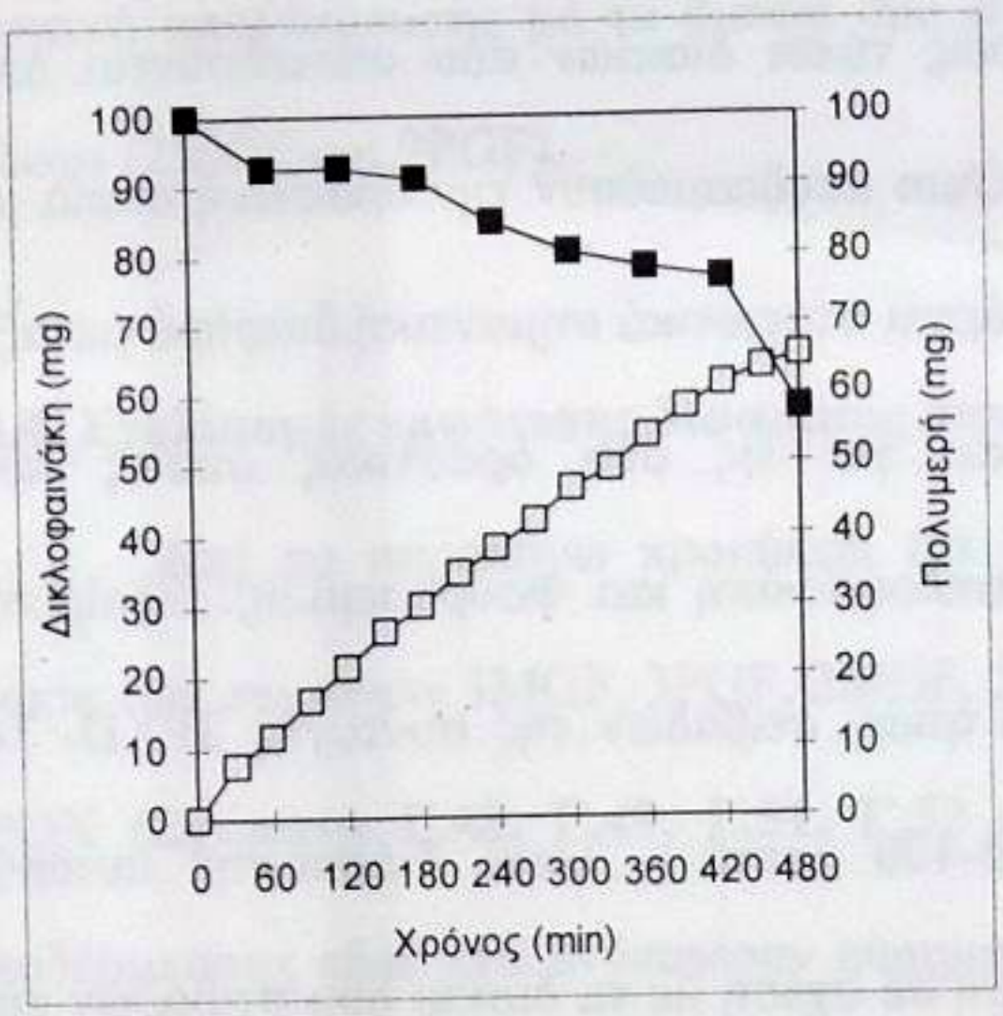
(Δ)



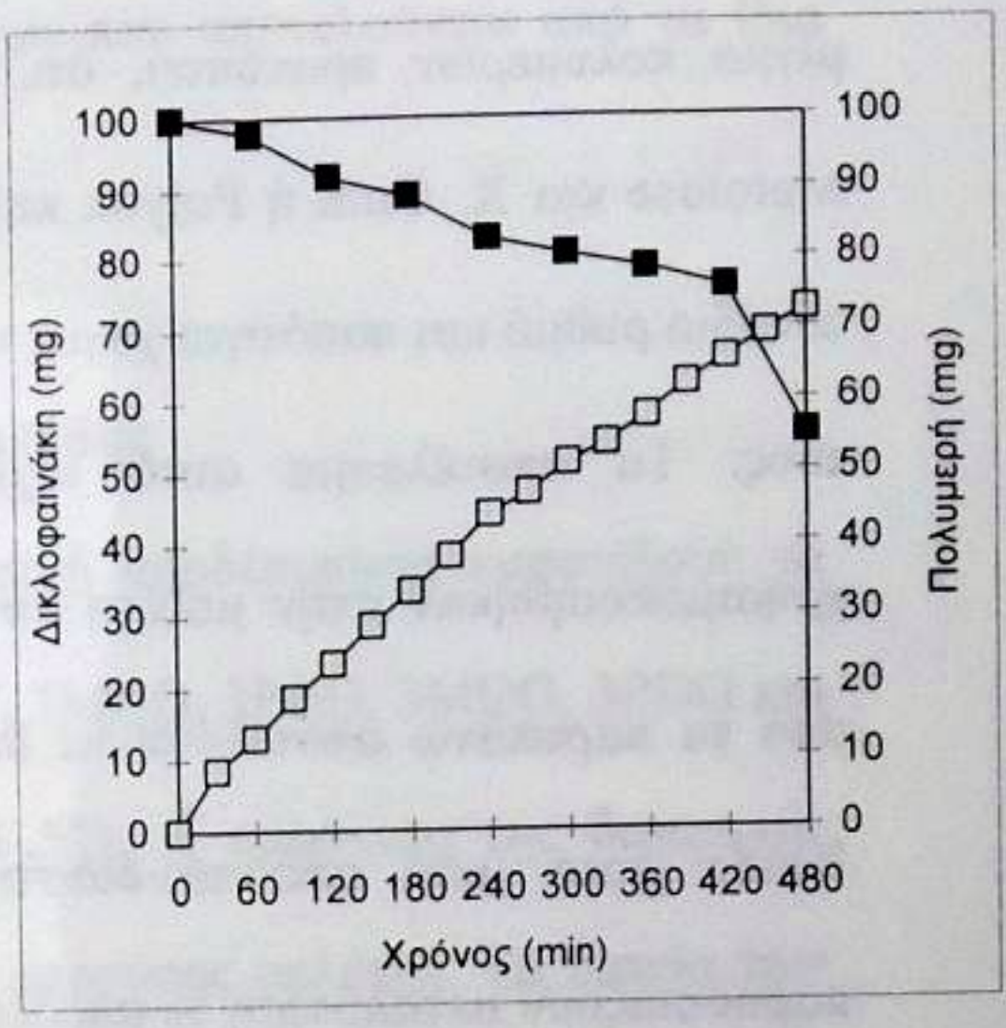
Σχήμα Γ.63 : Απεικονίσεις των μέσων τιμών της % αθροιστικής αποδέσμευσης και της% υπολειπόμενης μάζας δισκίων των συνταγών **Α) MMXF, Β) MMGF, Γ) MPXF και Δ) MPGF**, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

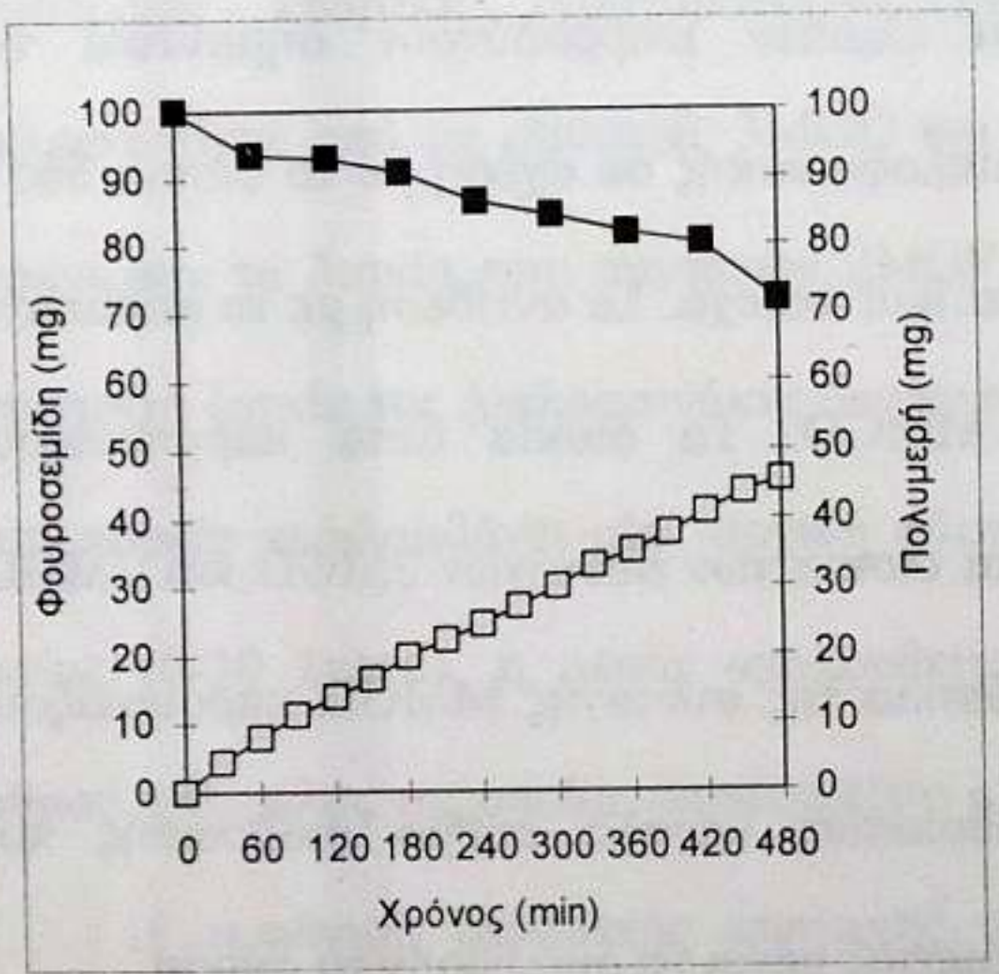
(A)



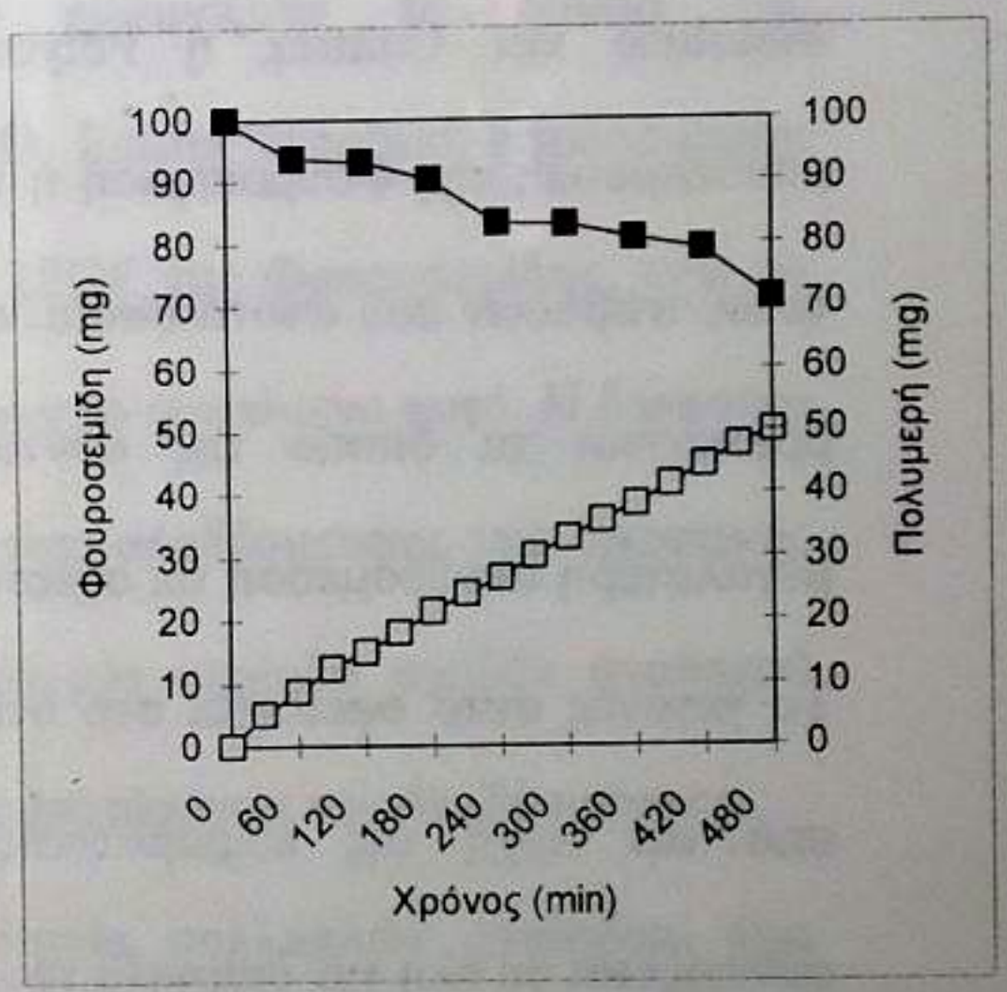
(B)



(Γ)



(Δ)



Σχήμα Γ.63.Α : Απεικονίσεις των μέσων τιμών της αποδέσμευσης του φαρμάκου και της υπολειπόμενης μάζας των πολυμερών για δισκία των συνταγών **Α) MMXD, Β) MPXD, Γ) MMXF και Δ) MPXF**, σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

Μετά την παραπάνω συζήτηση αναφορικά με την αποδέσμευση των δύο δραστικών ουσιών από τα δισκία τριών και δύο στιβάδων καθώς και δισκία από μίγμα πολυμερών προκύπτει, ότι οι τρεις τύποι δισκίων που αποτελούνται από Metolose και X. Gum ή Polyox και X. Gum αποδεσμεύουν την δραστική ουσία με τον ίδιο ρυθμό και ποσότητα χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Το αποτέλεσμα αυτό ισχύει και για τις δύο δραστικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη αυτή (Δικλοφαινάκη και Φουροσεμίδη). Εξαίρεση από τα παραπάνω αποτελούν τα δισκία τριών στιβάδων της συνταγής 3PXD. Τα δισκία αυτά μετά από το διάστημα 0-400 λεπτά (λόγω διάσπασης αυτών), παρουσιάζουν μεγαλύτερη % αποδέσμευση σε σχέση με τα δισκία δύο στιβάδων και τα δισκία από μίγμα πολυμερών που αποτελούνται από τα ίδια υλικά.

Επίσης προκύπτει ότι τα δισκία από μίγμα πολυμερών που αποτελούνται από Metolose και Gantrez ή Polyox και Gantrez επιβραδύνουν σημαντικά την αποδέσμευση της Φουροσεμίδη ή της Δικλοφαινάκης σε σχέση με τα δισκία δύο η τριών στιβάδων που αποτελούνται από τα ίδια έκδοχα. Σε αντίθεση με τα παραπάνω βρίσκονται τα δισκία της συνταγής MMGD. Τα δισκία αυτά παρουσιάζουν μεγαλύτερη αποδέσμευση σε σχέση με τα δισκία των συνταγών 3MGD και 2MGD. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι τα δισκία της συνταγής MMGD παρουσιάζουν από την αρχή της πειραματικής διαδικασίας μεγάλο ρυθμό διάβρωσης που συνεχίζεται σε όλη την διάρκεια του πειράματος μέχρι να διαλυθούν τα δισκία.

Προκύπτει ακόμα ότι τα δισκία τριών στιβάδων των συνταγών 3MGD και 3PGD παρουσιάζουν διφασική κινητική αποδέσμευσης που αρχικά περιλαμβάνει ένα γρήγορο ρυθμό αποδέσμευσης ο οποίος ακολουθείται από ένα αργό ρυθμό αποδέσμευσης (Quick-Slow Release) γεγονός που δεν παρατηρείται στα δισκία δύο στιβάδων που αποτελούνται από τα ίδια έκδοχα (2MGD και 2PGD). Τέλος, τα δισκία

Digitized by Birzeit University Library

τριών στιβάδων που αποτελούνται από Metolose και Gantrez ή Polyox και Gantrez με Φουροσεμίδη (3MGF και 3PGF) παρουσιάζουν την ίδια % αποδέσμευση και την ίδια κινητική αποδέσμευσης με τα δισκία δύο στιβάδων που αποτελούνται από τα ίδια έκδοχα (2MGF και 2PGF).

28.4. Σχολιασμός εμφάνισης διφασικής αποδέσμευσης

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι διφασική αποδέσμευση εμφανίζουν τα δισκία των συνταγών 3MGF, 3PGF, 2MGF, 2PGF, 3MGD, 3PGD, 3MDG, 3PDG και 3PDX (**Σχήματα Γ.48, Γ.49, Γ.51, Γ.52 και Γ.57**). Η εμφάνιση της διφασικής αποδέσμευσης είναι ένα ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας μελέτης. Τα δισκία των συνταγών 3MGF και 3PGF (Φουροσεμίδη) εμφανίζουν διφασικής αποδέσμευση,η οποία είναι της μορφής αργό – γρήγορο ρυθμό. Παρόμοια αποδέσμευση αλλά με αντίστροφη κινητική (γρήγορο–αργό ρυθμό) εμφανίζουν τα δισκία της Δικλοφαινάκης από τις συνταγές 3MGD και 3PGD. Επίσης διφασική αποδέσμευση εμφανίζουν τα δισκία των συνταγών 2MGF και 2PGF της Φουροσεμίδης, ενώ τα αντίστοιχα δισκία της Δικλοφαινάκης δεν εμφανίζουν το φαινόμενο αυτό. Η διφασική αυτή πορεία περιλαμβάνει μία αρχική φάση ταχείας αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας (0-30 λεπτά), η οποία ακολουθείται από μία περίοδο σχεδόν σταθερού ρυθμού, στο τέλος της οποίας παρατηρείται μία νέα επιτάχυνση της αποδέσμευσης.

Η εμφάνιση διφασικής κινητικής από δισκία πολλαπλών στιβάδων έχει διαπιστωθεί από διάφορους ερευνητές (204, 205, 206,207), χωρίς όμως να αναφερθεί κάποια συσχέτιση με την διαλυτότητα της δραστικής ουσίας. Οι παραπάνω ερευνητές έχουν εξηγήσει την εμφάνιση της διφασικής κινητικής είτε με την γρήγορη διάβρωση μίας ή δύο στιβάδων (204), είτε με την αλλαγή του pH του μέσου διάλυσης (205), είτε λόγω της αποκόλλησης μίας ή δύο στιβάδων από το δισκίο (206). Ενώ οι M.

Digitized by Birzeit University Library

Εφεντάκης και συνεργάτες (208), στην μελέτη της αποδέσμευσης δραστικών ουσιών από κάψουλες με Polyox παρατήρησαν την εμφάνιση της διφασικής αποδέσμευσης της Φουροσεμίδης από κάψουλες με Polyox, σε συνδυασμό με την απουσία παρόμοιας κινητικής κατά την αποδέσμευση της Captopril από αντίστοιχες κάψουλες.

Η διφασική αποδέσμευση στα δισκία των συνταγών 3MGF, 3PGF, 2MGF και 2PGF **(Σχήματα Γ.49 και Γ.57)**, περιλαμβάνει μια αρχική φάση αργής αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας (0-210 λεπτά), η οποία ακολουθείται από δεύτερη φάση γρήγορης αποδέσμευσης. Στην παρούσα εργασία, τόσο από την μελέτη της επίδρασης της διαλυτότητας της δραστικής ουσίας στην συμπεριφορά των δισκίων κατά την διόγκωση και διάβρωση, όσο και από τις οπτικές παρατηρήσεις των δισκίων Φουροσεμίδης, από τους ελέγχους διόγκωσης, διάβρωσης και διάλυσης, προκύπτει η ύπαρξη ενός διαφορετικού μηχανισμού αποδέσμευσης από αυτό της διάχυσης ή/και διάλυσης της μήτρας. Στο μηχανισμό αυτό, οφείλεται η αυξημένη ταχύτητα αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας και ελάττωσης του βάρους των δισκίων. Ο μηχανισμός αυτός αποδίδεται ορθότερα με τον καταθρυμματισμό (disintegration), διότι είναι σαφώς διαφορετικής φύσεως από αυτόν της διάβρωσης.

Κατά την διάρκεια των πειραμάτων αποδέσμευσης παρατηρήθηκε ότι, μόλις τα δισκία των παραπάνω συνταγών ήλθαν σε επαφή με το μέσο διάλυσης άρχισε απόσπαση αδιάλυτων τεμαχιδίων πολυμερούς ή/και δραστικής ουσίας από τις στιβάδες Gantrez. Το φαινόμενο αυτό συνεχίστηκε μέχρι που διαβρώθηκε όλη η ποσότητα Gantrez που βρισκόταν στα δισκία.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα τεμαχίδια που αποσπάστηκαν από τις στιβάδες Gantrez, διαλύθηκαν με αργό ρυθμό. Όπως φαίνεται από τα **Σχήματα (Γ.55 Γ,Δ και Γ.59, Γ,Δ)**, την χρονική στιγμή που εμφανίζεται η αύξηση του ρυθμού αποδέσμευσης (180 λεπτά), παρατηρείται ότι τα δισκία έχουν διαβρωθεί αρκετά. Δηλαδή η αύξηση

Digitized by Birzeit University Library

του ρυθμού αποδέσμευσης ήταν αποτέλεσμα : **α)** της αύξησης της επιφάνειας διάλυσης από τα δισκία λόγω διάβρωσης της στιβάδας Gantrez και **β)** της αποδέσμευσης που προέρχεται από τα τεμαχίδια που αποσπάστηκαν.

Όσον αφορά τα δισκία των συνταγών 3MGD και 3PGD **(Σχήματα Γ.48)**, η διφασική αποδέσμευση εμφανίζει διαφορετική κινητική από ότι στα δισκία με Φουροσεμίδη. Συγκεκριμένα, τα δισκία αυτά παρουσιάζουν υψηλό ρυθμό αποδέσμευσης μέχρι τα 300 λεπτά, και στην συνέχεια παρουσιάζουν ελάττωση του ρυθμού αποδέσμευσης (Quick-Slow Release). Το φαινόμενο αυτό ερμηνεύεται ως εξής : Αρχικά, στο διάστημα 0-300 λεπτά, παρατηρείται υψηλός ρυθμός διάβρωσης των πάνω και κάτω στιβάδων και ταυτόχρονα απόσπαση (σε μικρό βαθμό) τεμαχιδίων Gantrez και δραστικής ουσίας. Αυτά σε συνδυασμό με την ταχεία διάλυση της Δικλοφαινάκης έχουν σαν αποτέλεσμα να παρατηρείται υψηλός ρυθμός αποδέσμευσης. Στη συνέχεια στο διάστημα 300-480 λεπτά, όπου έχουν διαβρωθεί οι πάνω και κάτω στιβάδες, παρατηρείται αύξηση της διόγκωσης των μεσαίων στιβάδων **(Σχήματα Γ.52 Γ,Δ)** με αποτέλεσμα την ελάττωση του ρυθμού αποδέσμευσης.

Στις συνταγές 3MDG και 3PDG, η εμφάνιση της διφασικής κινητικής ήταν αποτέλεσμα της διάλυσης των στιβάδων Gantrez από τα δισκία. Όπως φαίνεται από τα **Σχήματα (Γ.51, Γ.52)** τα δισκία αυτά εμφανίζουν διφασική αποδέσμευση. Στο πρώτο διάστημα (0-180 λεπτά) η αποδέσμευση είναι αργή και στο δεύτερο διάστημα (180-480 λεπτά) είναι γρήγορη. Η αύξηση του ρυθμό αποδέσμευσης είναι αποτέλεσμα της αύξησης της επιφάνειας αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας λόγω της διάβρωσης των πάνω και κάτω στιβάδων. Στην περίπτωση των δισκίων από την συνταγή 3PDX ο αυξημένος ρυθμός αποδέσμευσης είναι αποτέλεσμα της απόσπασης μεγάλων τεμαχιδίων από τα δισκία αυτά μετά από 400 λεπτά **(Σχήμα (Γ.54 Β))**.

Digitized by Birzeit University Library

Από όσα αναφέρθηκε παραπάνω είναι φανερό ότι η παρουσία δραστικής ουσίας καθώς η διαλυτότητά της στις στιβάδες από Gantrez επηρεάζουν την συμπεριφορά των στιβάδων αυτών. Συγκεκριμένα, στην πρώτη περίπτωση όπου οι στιβάδες αποτελούνται από καθαρό Gantrez, οι στιβάδες αυτές διαλύονται χωρίς να εμφανίζουν καταθρυμματισμό. Στην δεύτερη περίπτωση όπου οι στιβάδες του Gantrez περιέχουν Δικλοφαινάκη, εμφανίζουν καταθρυμματισμό σε μικρή έκταση και για πολύ μικρό διάστημα Τέλος, στην τρίτη περίπτωση όπου οι στιβάδες του Gantrez περιέχουν Φουροσεμίδη, εμφανίζουν καταθρυμματισμό σε μεγάλη έκταση και μέχρι να απομακρυνθεί το Gantrez από τις στιβάδες. Η συμπεριφορά αυτή του Gantrez μπορεί να αποδοθεί στο μεγάλο μέγεθος σωματιδίων της Φουροσεμίδης ή/και στην μειωμένη διαλυτότητά της. Δηλαδή, η παρουσία δραστικής ουσίας με μεγάλο μέγεθος σωματιδίων ή / και με μειωμένη διαλυτότητα πιθανότατα δημιουργεί μία τάση απόσπασης σωματιδίων από την στιβάδα του Gantrez οδηγώντας στην εμφάνιση των προαναφερθέντων φαινομένων κατά την αποδέσμευση.

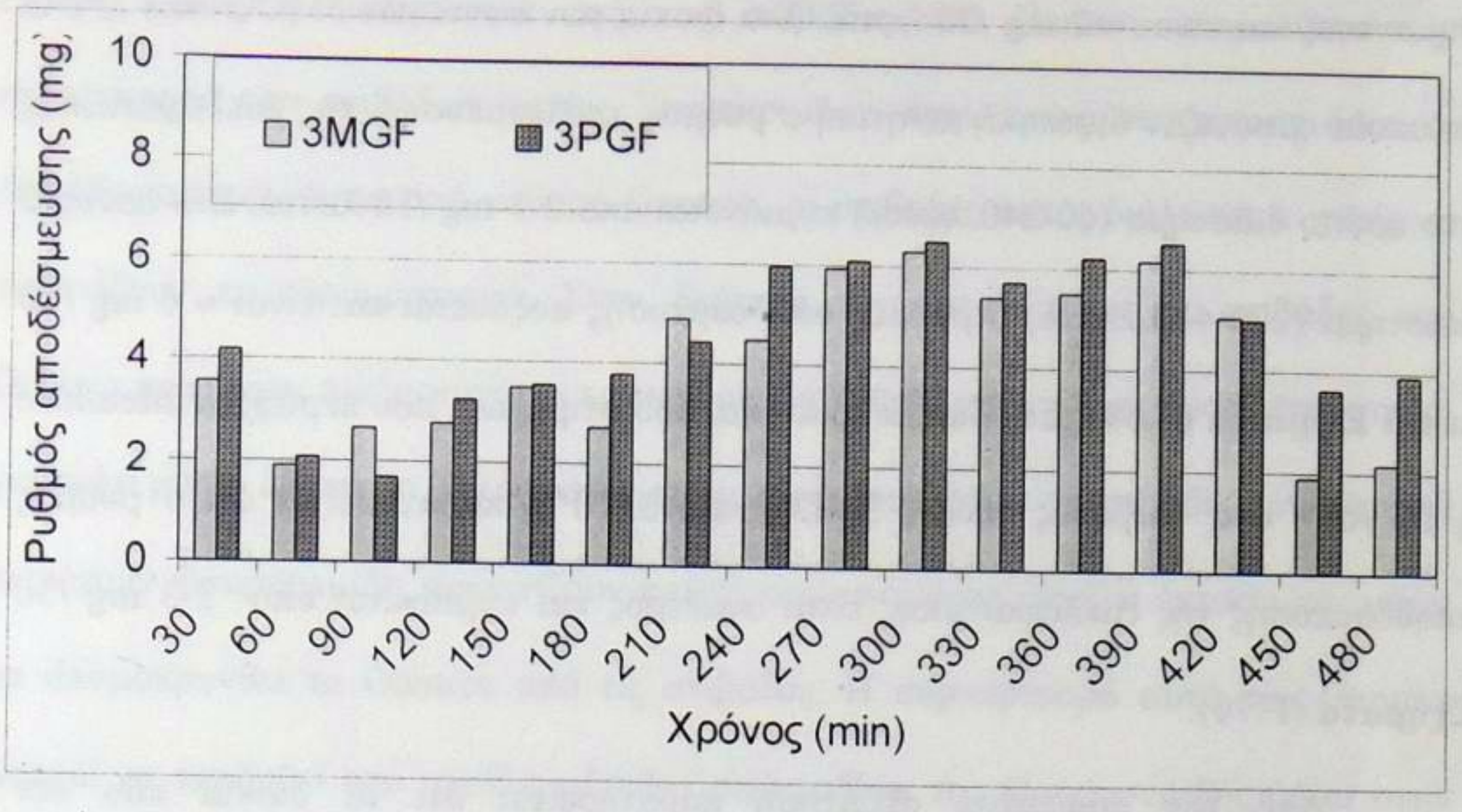
Στα **Σχήματα (Γ.64-Γ.70)** παρουσιάζεται η μεταβολή του ρυθμού αποδέσμευσης ανά μισή ώρα. Όπως προκύπτει από τα **Σχήματα (Γ.64και Γ.65)** στα δισκία των συνταγών 3MGF, 3PGF, 2MGF και 2PGF τα οποία εμφάνιζαν διφασική κινητική ο ρυθμός αποδέσμευσης της Φουροσεμίδης στο πρώτο διάστημα (60-180 λεπτά) κυμαίνεται από 2-4 mg /30 λεπτά. Στο δεύτερο διάστημα (210-420 λεπτά) ο ρυθμός αποδέσμευσης αυξάνεται και είναι ≈ 6 mg /30 λεπτά. Στα δισκία τριών και δύο στιβάδων που αντί για Gantrez περιέχουν X.Gum στις στιβάδες τους (3MXF, 3PXF, 2MXF και 2PXF) παρατηρείται ότι ο ρυθμός αποδέσμευσης της Φουροσεμίδης είναι σταθερός και κυμαίνεται από 2-3 mg /30 λεπτά **(Σχήματα (Γ.66** και **Γ.67))**. Στα δισκία των συνταγών 3MGD και 3PGD **Σχήματα (Γ.68)** παρατηρείται ότι ο ρυθμός αποδέσμευσης στο διάστημα (30-300 λεπτά) είναι

Digitized by Birzeit University Library

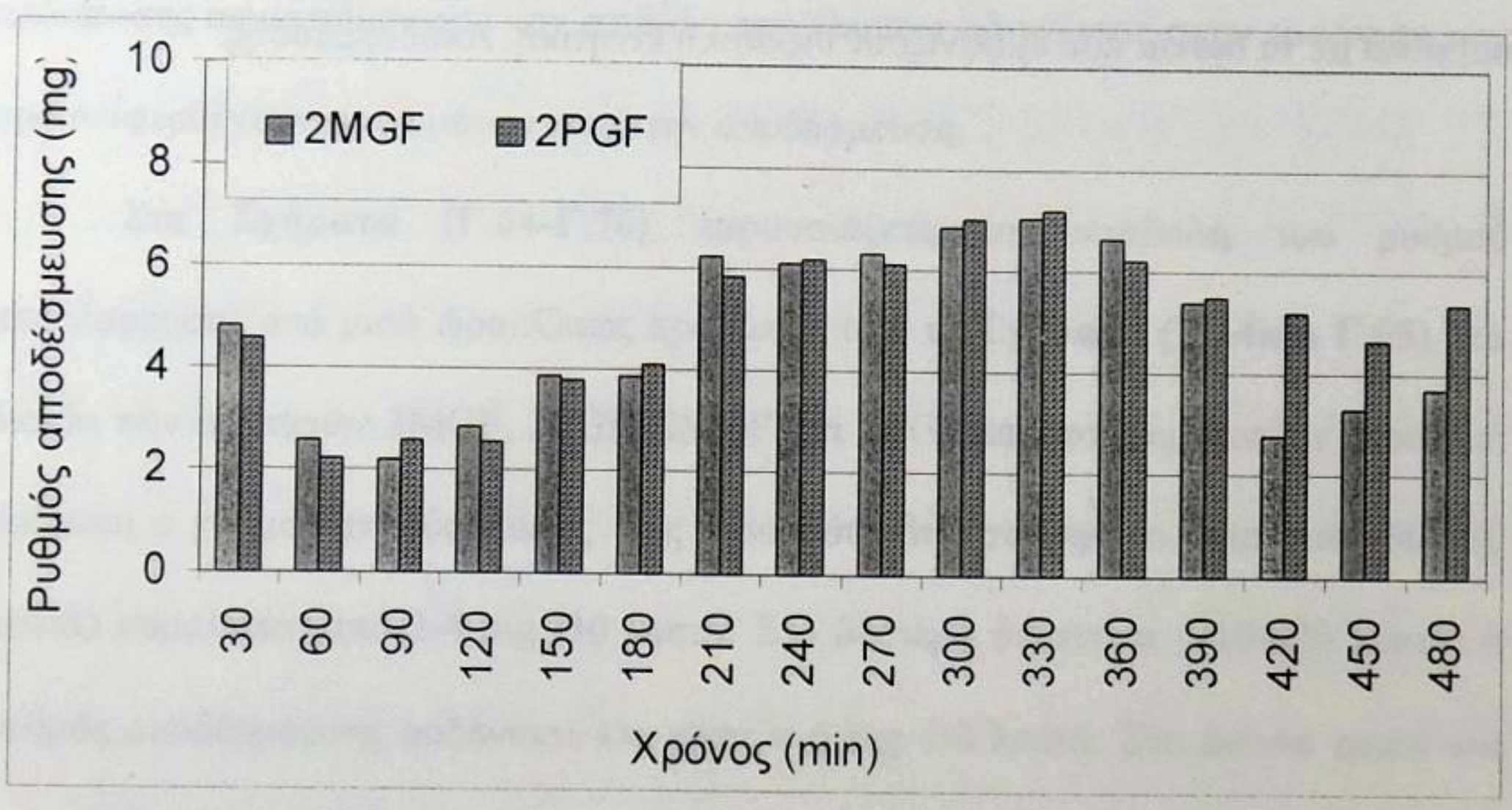
αυξημένος (≈ 8 mg /30 λεπτά), στην συνέχεια (διάστημα 330-480 λεπτά) μειώνεται σημαντικά και είναι ≈ 2 mg /30 λεπτά. Στα δισκία των συνταγών 3MDG και 3PDG τα οποία εμφάνιζαν διφασική κινητική ο ρυθμός αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης στο πρώτο διάστημα (60-240 λεπτά) κυμαίνεται από 2-3 mg /30 λεπτά. Στο δεύτερο διάστημα (270-480 λεπτά) ο ρυθμός αποδέσμευσης αυξάνεται και είναι ≈ 6 mg /30 λεπτά **Σχήματα (Γ.69)**. Στα δισκία τριών και δυο στιβάδων που περιέχουν Metolose ή Polyox στις στιβάδες τους (3MDM και 3PDP) παρατηρείται ότι ο ρυθμός αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης είναι σταθερός και κυμαίνεται από 2-3 mg /30 **Σχήματα (Γ.70)**.

Από την παραπάνω συζήτηση παρατηρείται ότι τα δισκία που δεν εμφανίζουν διφασική κινητική αποδέσμευση έχουν ένα σταθερό ρυθμό αποδέσμευσης ανά χρονική στιγμή σε όλη την διάρκεια του πειράματος κάτι που δεν συμβαίνει με τα δισκία που εμφανίζουν διφασική κινητική. Αποδέσμευσης.

Digitized by Birzeit University Library

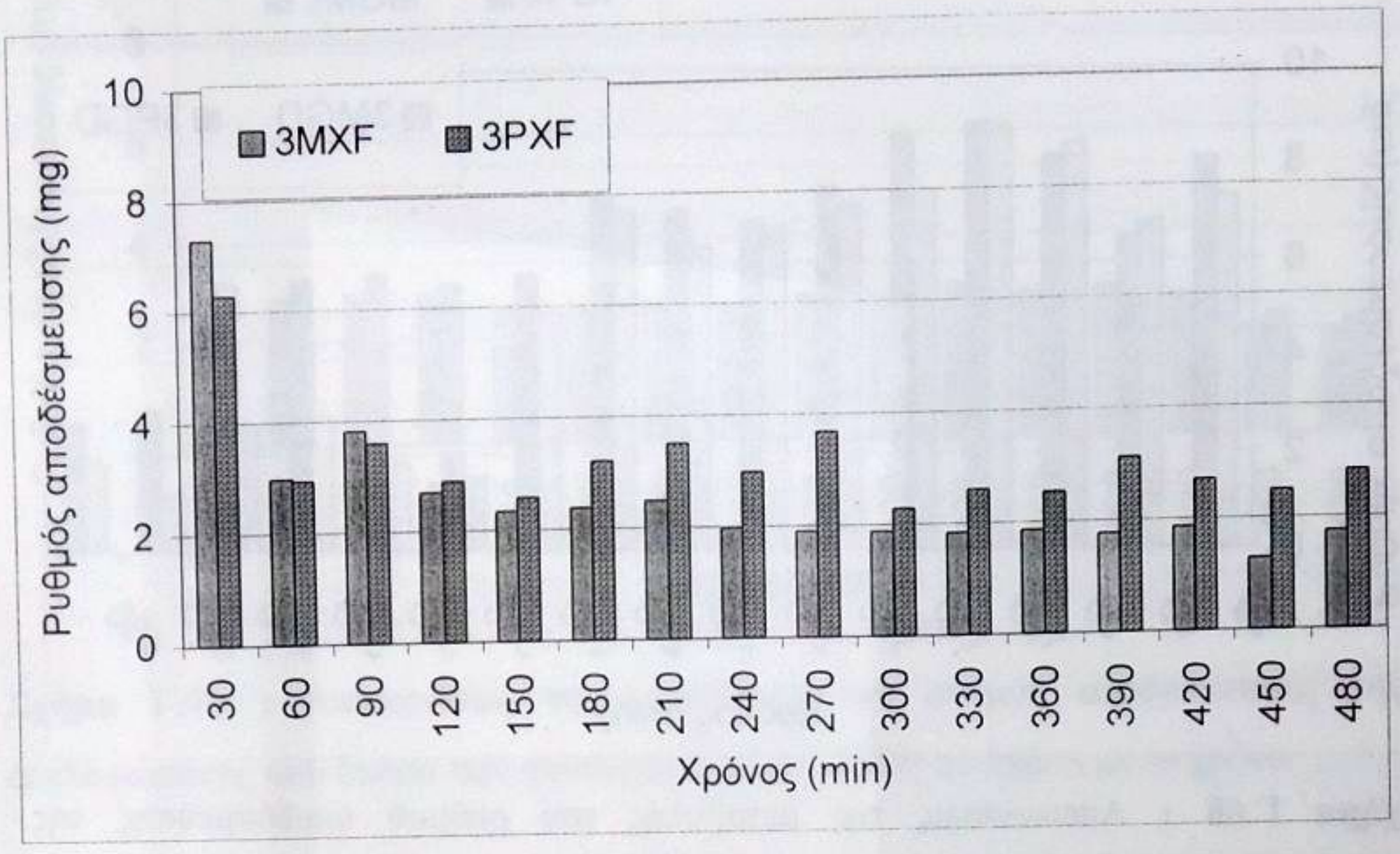


Σχήμα Γ.64 : Απεικονίσεις της μεταβολής του ρυθμού αποδέσμευσης της Φουροσεμίδης από δισκία των συνταγών 3PGF, 3MGF σε σχέση με το χρόνο.

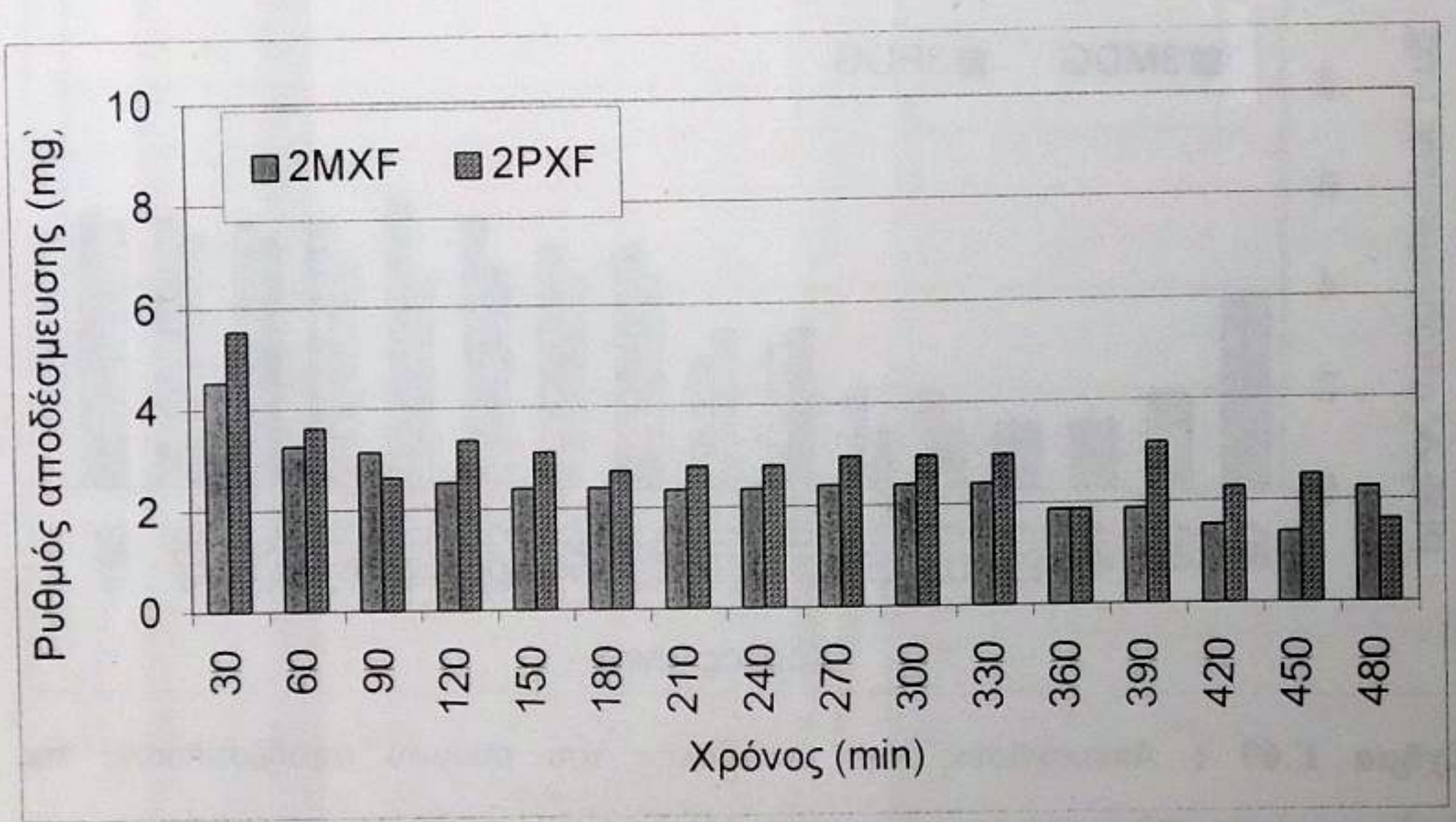


Σχήμα Γ.65 : Απεικονίσεις της μεταβολής του ρυθμού αποδέσμευσης της Φουροσεμίδης από δισκία των συνταγών 2MGF, 2PGF σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

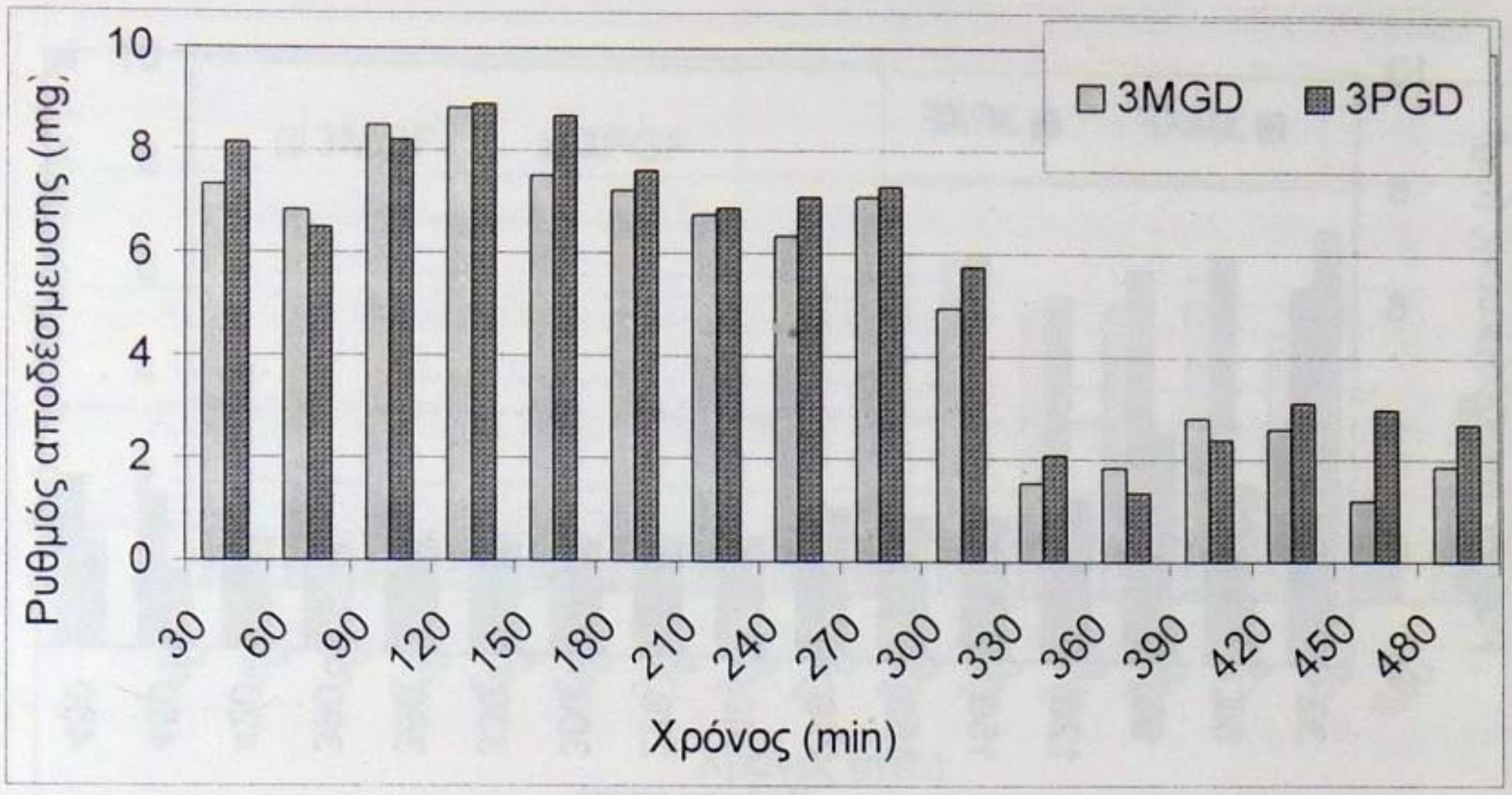


Σχήμα Γ.66 : Απεικονίσεις της μεταβολής του ρυθμού αποδέσμευσης της Φουροσεμίδης από δισκία των συνταγών 3PXF, 3MXF σε σχέση με το χρόνο.

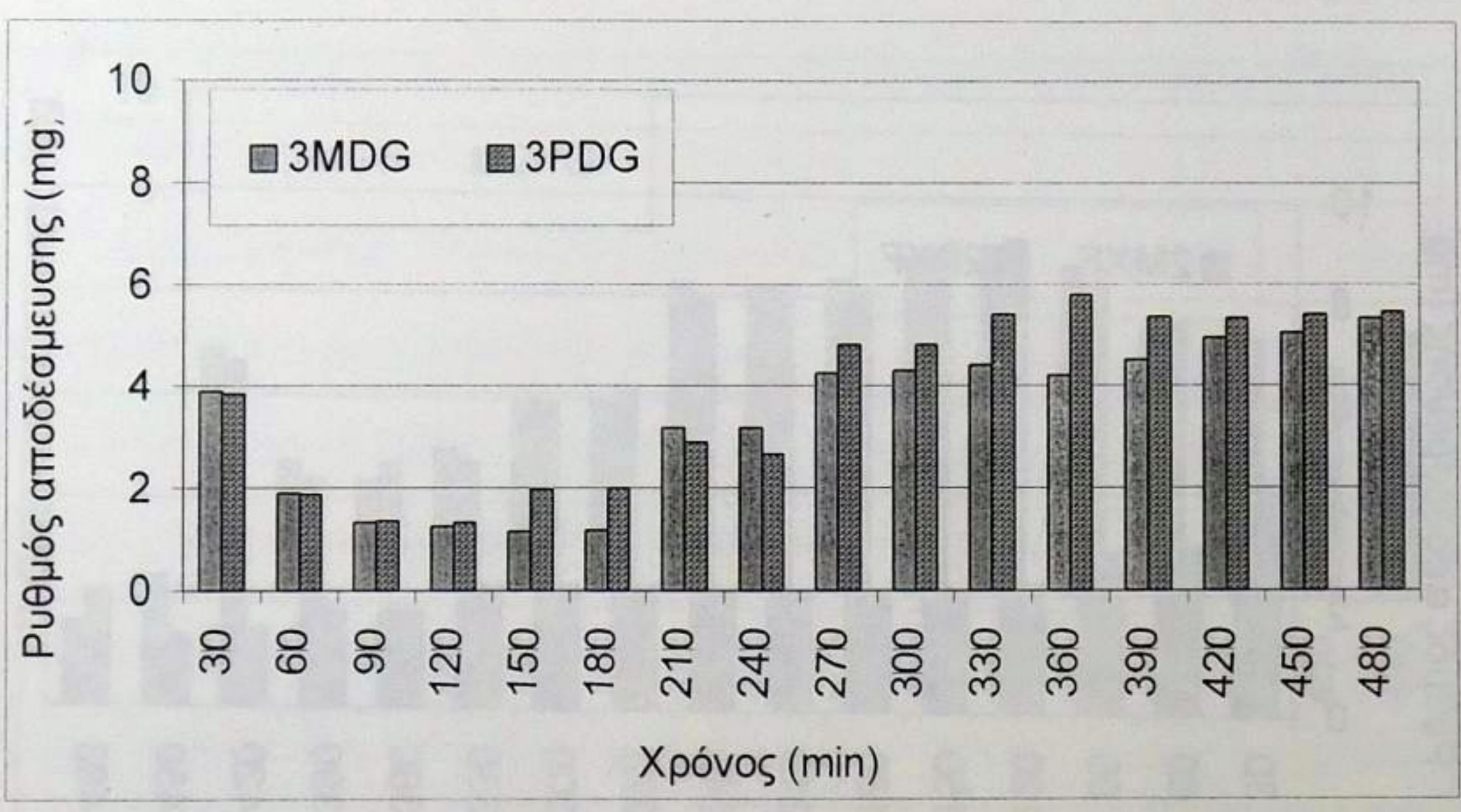


Σχήμα Γ.67 : Απεικονίσεις της μεταβολής του ρυθμού αποδέσμευσης της Φουροσεμίδης από δισκία των συνταγών 2MXF, 2PXFσε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

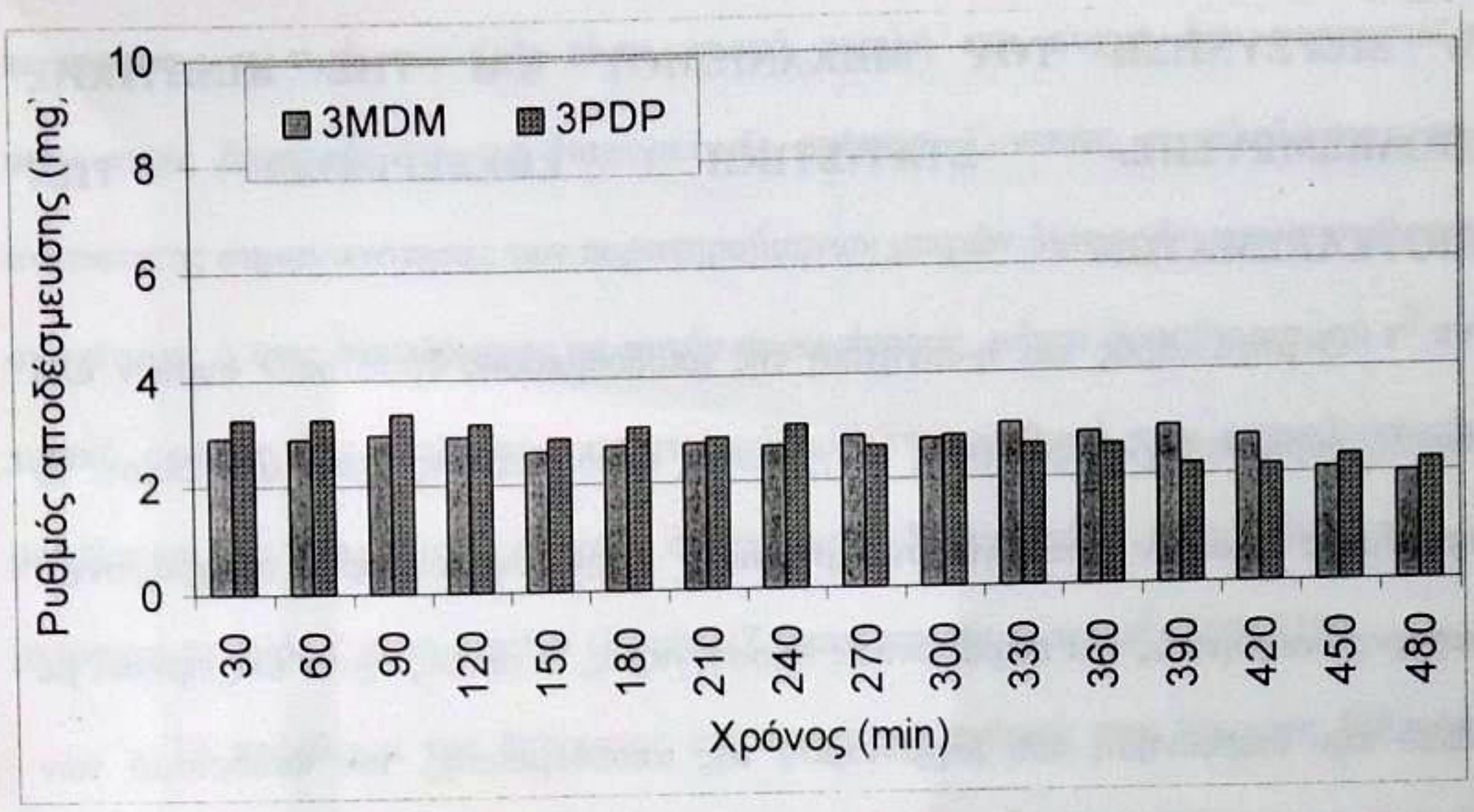


Σχήμα Γ.68 : Απεικονίσεις της μεταβολής του ρυθμού αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης από δισκία των συνταγών 3MGD, 3PGD σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.69 : Απεικονίσεις της μεταβολής του ρυθμού αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης από δισκία των συνταγών 3MDG, 3PDG σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.70 : Απεικονίσεις της μεταβολής του ρυθμού αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης από δισκία των συνταγών 3MDM, 3PDP σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

29. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Ο μηχανισμός και η κινητική της αποδέσμευσης δραστικών ουσιών από στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης έχουν αποτελέσει το αντικείμενο πολλών ερευνητικών εργασιών. Στην βιβλιογραφία αναγράφονται διάφορες θεωρητικές και πειραματικές προσεγγίσεις, οι οποίες έχουν επιχειρηθεί με σκοπό την διερεύνηση του μηχανισμού της αποδέσμευσης, τον καθορισμό των ποικίλων φυσικών διεργασιών οι οποίες συμμετέχουν στο σύνθετο αυτό φαινόμενο και την ανάπτυξη σχέσεων που περιγράφουν την κινητική της αποδέσμευσης. Οι περισσότερες από τις προτεινόμενες προσεγγίσεις (models) είναι εμπειρικές η ημι-εμπειρικές, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα σε ορισμένες περιπτώσεις να εμφανισθούν ακόμα και ασυμφωνίες. Ένα μέρος της θεωρίας αυτής αναπτύχθηκε στο θεωρητικό μέρος (παρ. Α.6).

Από την επισκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι ο μηχανισμός και κατά συνέπεια η κινητική της αποδέσμευσης διαφοροποιείται σημαντικά, και σε γενικές γραμμές εξαρτάται από τις ιδιότητες του πολυμερούς φορέα της μήτρας και της ενσωματωμένης σε αυτήν δραστικής ουσία.

29.1. Στατιστικά κριτήρια επιλογής μοντέλου

Σε πολλές ερευνητικές εργασίες της διεθνούς βιβλιογραφίας, η τιμή του συντελεστή συσχέτισης της παλινδρομικής ανάλυσης ($\mathbf{r^2}$), αποτελεί το μοναδικό κριτήριο επιλογής του μαθηματικού μοντέλου περιγραφής της αποδέσμευσης δραστικών ουσιών, όπου ένας υψηλός συντελεστής συσχέτισης ($\mathbf{r^2}$) θεωρείται επαρκής απόδειξη της ισχύος του μαθηματικού μοντέλου. Όμως, σε αρκετές

Digitized by Birzeit University Library

περιπτώσεις η τιμή του ($\mathbf{r}^2$) είναι γενικά υψηλή και συχνά δεν παρουσιάζει σημαντικές διαφορές για τις διαφορετικές σχέσεις. Συνεπώς, η αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας των παρατηρούμενων μικρών διαφορών στο συντελεστή συσχέτισης ή στις σχετιζόμενες με αυτόν παραμέτρους, μέτρο προσδιορισμού $\mathbf{r}^2$ και τυπικό σφάλμα της εκτίμησης, απαιτεί αύξηση του αριθμού των επαναληπτικών μετρήσεων και εφαρμογή ειδικών στατιστικών δοκιμασιών, όπως είναι π.χ. ο μετασχηματισμός Z κατά Fischer (Fischer-Z transformation) του $\mathbf{r}^2$ (209, 210).

Το πρόβλημα της διάκρισης της κινητικής σχέσεις που δίνει τη βέλτιστη προσαρμογή για τα πειραματικά αποτελέσματα % αθροιστικής αποδέσμευσης-χρόνου επισημάνθηκε κατά καιρούς από ορισμένους ερευνητές, οι οποίοι και πρότειναν διάφορες λύσεις (63,210, 211, 212, 213). Από τα διάφορα στατιστικά κριτήρια που έχουν προταθεί στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν και παρουσιάζονται αναλυτικά παρακάτω αυτά με την ευρύτερη εφαρμογή.

Η στατιστική προσέγγιση που έχει χρησιμοποιηθεί συχνότερα είναι αυτή που προτάθηκε από τους Bamba και συνεργάτες (63,212). Οι ερευνητές αυτοί, πρότειναν ως κριτήριο εκτίμησης της ποιότητας προσαρμογής το ολικό άθροισμα των τετραγώνων των αποκλίσεων των πειραματικών από τις θεωρητικά προβλεπόμενες από την σχέση του προτύπου τιμές (υπόλοιπα-residuals), αφού όμως πρώτα όλες οι τιμές μετατραπούν στην ίδια μορφή (δηλαδή σε % αθροιστική αποδέσμευση). Έτσι, αντιμετωπίζεται το πρόβλημα των μετασχηματισμών, τους οποίους υφίσταται η τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής κατά την παλινδρομική ανάλυση προσαρμογής στις διάφορες σχέσεις των μοντέλων. Τα αθροίσματα που υπολογίζονται με αυτόν τον τρόπο έχουν κοινή βάση υπολογισμού και συνεπώς είναι δυνατόν να συγκριθούν άμεσα μεταξύ τους, αφού πρώτα διαιρεθούν με τους αντίστοιχους Βαθμούς

Digitized by Birzeit University Library

Ελευθερίας. Ο υπολογισμός αυτής της συγκρίσιμης ποσότητας, που για συντομία θα αναφέρεται ως Κριτήριο Bamba (K.B.), γίνεται σύμφωνα με την σχέση (21) :

$$K.B. = \frac{\sum_{i-1}^{n} \left(Y_i^{th} - Y_i^{ex}\right)^2}{n-2} \qquad (21)$$

όπου Y^{ex} είναι η πειραματικά μετρηθείσα τιμή και Y^{th} η θεωρητικά υπολογισθείσα σύμφωνα με την σχέση του μοντέλου τιμή, εκφρασμένες και οι δύο ως % αθροιστική αποδέσμευση, ενώ n είναι ο αριθμός των ζευγών (X, Y) της παλινδρομικής ανάλυσης.

Προφανώς, όσο μικρότερη είναι η τιμή του K.B. για μία σχέση, τόσο καλύτερη είναι η επιτυγχανόμενη προσαρμογή των πειραματικών αποτελεσμάτων σε αυτήν. Η αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των τιμών του κριτηρίου Bamba, επιτυγχάνεται με διαίρεση των μεγαλύτερων με τη μικρότερη υπολογιζόμενη τιμή και σύγκριση των λόγων αυτών με τις αντίστοιχες τιμές που βρίσκονται από τους πίνακες της F κατανομής, για το επιθυμητό επίπεδο σημαντικότητας (95% ή 99%) (59).

Ένα πρόσθετο πρόβλημα κατά τη συγκριτική αξιολόγηση του βαθμού προσαρμογής των πειραματικών αποτελεσμάτων στις διάφορες σχέσεις, προκύπτει όταν ορισμένες από αυτές έχουν περισσότερες, συγκριτικά με τις υπόλοιπες σχέσεις, παραμέτρους των οποίων οι τιμές προσδιορίζονται κατά την παλινδρομική ανάλυση. Το πρόβλημα οφείλεται στο γεγονός ότι η αύξηση του αριθμού των υπολογιζόμενων παραμέτρων, ακόμα και όταν αυτές στερούνται πραγματικής φυσικής σημασίας, βελτιώνει εξ ορισμού την ποιότητα της επιτυγχανόμενης προσαρμογής. Συνεπώς, θα πρέπει να βρεθεί ένας τρόπος διάκρισης μεταξύ αυτής της φυσιολογικά (de facto)

Digitized by Birzeit University Library

αναμενόμενης βελτίωσης της προσαρμογής και της βελτίωσης που οφείλεται σε πληρέστερη περιγραφή του φαινομένου από την εν λόγω σχέση.

Για την επίλυση του παραπάνω προβλήματος προτάθηκε από τους Ford και συνεργάτες (80) η χρήση κάποιου από τα ονομαζόμενα ‘‘κριτήρια πληροφορίας’’ (information criteria) και ειδικότερα αυτού που προτάθηκε από τον Akaike (Akaike’s information criterion-A.I.C.). Η τιμή του A.I.C. υπολογίζεται (214) με τη βοήθεια της παρακάτω σχέσεις :

$$A.I.C = n\ln\left(\sum_{i-1}^{n}\left(Y_i^{th}-Y_i^{ex}\right)^2\right)+2P \qquad (22)$$

Όπου Y^{exp}, Y^{th} και **n** είναι τα μεγέθη που αναφέρονται και στην σχέση (21).

Από την σχέση (22), είναι προφανές ότι η βασική διαφορά του A.I.C. από το K.B. έγκειται στον πρόσθετο παράγοντα 2P. Η ποσότητα P ισούται με τον αριθμό των παραμέτρων της εκάστοτε σχέσης των οποίων οι τιμές προσδιορίζονται κατά την προσαρμογή των πειραματικών αποτελεσμάτων στη διαδικασία της παλινδρομικής ανάλυσης. Γενικά, η τιμή των διάφορων ‘‘κριτηρίων πληροφορίας’’ προσδιορίζεται από τα άθροισμα των τετραγώνων των υπολοίπων και από έναν ‘‘παράγοντα ποινής’’ (penalty factor), ο οποίος σχετίζεται με τον αριθμό των παραμέτρων της σχέσης. Κατ’ αυτόν τον τρόπο, η ύπαρξη αυξημένου αριθμού παραμέτρων στην σχέση ενός προτύπου οδηγεί σε ελάττωση της τιμής του κριτηρίου (δηλαδή σε διαπίστωση καλύτερης προσαρμογής), μόνο εάν η βελτίωση της προσαρμογής από την παρουσία των πρόσθετων παραμέτρων είναι αρκετά μεγάλη, έτσι ώστε να αντισταθμίζει την αύξηση της τιμής του κριτηρίου λόγω της αύξησης της τιμής του κριτηρίου λόγω της αύξησης του ‘‘παράγοντα ποινής’’.

Digitized by Birzeit University Library

29.2. Αποτελέσματα της στατιστικής επεξεργασίας αποτελεσμάτων αποδέσμευσης

Οι προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται συχνά για την επεξεργασία των αποτελεσμάτων αποδέσμευσης είναι η σχέση Higuchi, το μηδενοταξικό μοντέλο και η σχέση Peppas. Η σχέση Higuchi και το μηδενοταξικό μοντέλο αντιπροσωπεύουν τις δύο ακραίες περιπτώσεις στην διάλυση – αποδέσμευση της φαρμακευτικής ουσίας από τον φορέα ενώ η σχέση Peppas αντιπροσωπεύει μία γενικότερη θεώρηση και συνήθως λειτουργεί επιβαιωτικά για την μία η την άλλη από τις παραπάνω προσεγγίσεις. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η σχέση Peppas λόγω της γενικότερης εφαρμογής της (213) και στην συνέχεια το μοντέλο διάχυσης-μακρομοριακής χαλάρωσης (ή διάβρωση) ώστε να αξιολογηθεί η συνεισφορά της διάχυσης και της μακρομοριακής χαλάρωσης (ή διάβρωση).

A) Η σχέση Higuchi : Αφορά αποδέσμευση ελεγχόμενη από την διάχυση της δραστικής ουσίας, η κινητική της οποίας περιγράφεται με την απλοποιημένης μορφής σχέση (8)

$$\frac{Mt}{M\infty} = K * t^{1/2} + a \qquad (8)$$

Οι μονάδες της K είναι $\min^{-1/2}$.

B) Το μηδενοταξικό μοντέλο : Η κινητική της αποδέσμευσης σύμφωνα με το μοντέλο αυτό περιγράφεται από την σχέση (23),

$$\frac{Mt}{M\infty} = K * t + a \qquad (23)$$

όπου K είναι η σταθερά του ρυθμού της αποδέσμευσης ($\min^{-1}$) και α σταθερά της σχέσης.

Digitized by Birzeit University Library

Γ) Η σχέση Peppas : Σε αυτό το μοντέλο η κινητική της αποδέσμευσης περιγράφεται από την σχέση (12).

$$\frac{Mt}{M\infty} = K * t^{n} \qquad (12)$$

Οι μονάδες της K είναι min^{-n} .

Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, ο μηχανισμός της αποδέσμευσης μπορεί να κυμαίνεται από αυτό της διάχυσης της δραστικής ουσίας (εκθέτης **n**=0,45-0,5), έως εκείνον της ελεγχόμενης από την μακρομοριακή χαλάρωση (ή διάβρωση) αποδέσμευσης (εκθέτης **n**=0,9-1). Για τιμές του εκθέτη 0,5<**n**<0,9, τότε η αποδέσμευση ελέγχεται από την συνεισφορά των δύο μηχανισμών με διαφορετική σχετική συνεισφορά του καθενός.

Δ) Το μοντέλο διάχυσης-μακρομοριακής χαλάρωσης (ή διάβρωση) : Το μοντέλο αυτό περιγράφεται από την σχέση (13).

$$\frac{Mt}{M\infty} = K_1 * t^{m} + K_2 * t^{2m} + a \qquad (13)$$

Στην συνέχεια υπολογίστηκε η συνεισφορά κάθε φαινομένου στην αποδέσμευση της δραστικής ουσίας με την βοήθεια των σχέσεων (14, 15).

$$F = \frac{1}{1 + \frac{K_2}{K_1} \times t^{m}} \qquad (14)$$

$$\frac{R}{F} = \frac{K_2}{K_1} \times t^{m} \qquad (15)$$

Οι μονάδες των K_1, K_2 είναι min^{-m} και min^{-2m} αντίστοιχα. Οι διαστάσεις των δισκίων πολλαπλών στιβάδων ήταν 10 mm η διάμετρος και 2 mm το ύψος και ο λόγος ήταν

Digitized by Birzeit University Library

$2a/l = 5$. Η τιμή αυτή αντιστοιχούσε σε εκθέτη διάχυσης m=0,465 σύμφωνα με το **σχήμα (Α-10)**. Ενώ οι διαστάσεις των δισκίων από μίγμα πολυμερών ήταν 10 mm η διάμετρος και 2,1 mm το ύψος και ο λόγος ήταν $2a/l = 4{,}762$. Η τιμή αυτή αντιστοιχούσε σε εκθέτη διάχυσης m=0,464 σύμφωνα με το **σχήμα (Α-11).**

Η παλινδρομική ανάλυση και η περαιτέρω στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων % αθροιστικής αποδέσμευσης-χρόνου έγιναν με την βοήθεια υπολογιστή και την χρησιμοποίηση των προγραμμάτων Prism 3 και Excel (Microsoft Excel.2000). Ο υπολογισμός των σταθερών των παραπάνω μοντέλων έγινε με μη-γραμμική παλινδρομική ανάλυση, όπου το Prism 3 έχει την δυνατότητα επίλυση των σχέσεων χωρίς τήν τροποποίηση τους σε σχέσεις ευθείας. Γεγονός που διευκολύνει σημαντικά την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημάνουμε ότι ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε στις πειραματικές τιμές μέχρι 70% αποδέσμευσης, λόγω των περιορισμών που υπάρχουν ως προς την περιοχή ισχύος ορισμένων από τις σχέσεις.

Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης δίνονται στους **Πίνακες (Γ.8** και **Γ.9)**. Στους **Πίνακες (Γ8** και **Γ.9)** δίνονται οι τιμές του συντελεστή συσχέτισης **(r^2)** από τον έλεγχο της προσαρμογής των μοντέλων στα αποτελέσματα αποδέσμευσης των συνταγών Δικλοφαινάκης και Φουροσεμίδης. Τέλος παρατίθενται οι τιμές του εκθέτη **n** του μοντέλου Peppas που προέκυψε από την παλινδρομική ανάλυση, η οποία χαρακτηρίζει το μηχανισμό της αποδέσμευσης. Δίνονται ακόμα τα αποτελέσματα τον ελέγχου της προσαρμογής στο μοντέλο διάχυσης-μακρομοριακή χαλάρωσης (ή διάβρωσης). Το μοντέλο αυτό επιτρέπει τη διάκριση της σχετικής συνεισφοράς των δύο μηχανισμών επί της ολικής αποδέσμευσης. Το μέγεθος της συνεισφοράς του κάθε μηχανισμού καθορίζεται από την τιμή της αντίστοιχης σταθεράς του ρυθμού αποδέσμευσης. Οι τιμές των σταθερών αυτών δίνονται στους

Digitized by Birzeit University Library

δύο πίνακες. Τέλος δίνονται οι τιμές του κριτηρίου A.I.C. για τα δύο μοντέλα, που προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση και τον έλεγχο προσαρμογής των μοντέλων αυτών στα αποτελέσματα διάλυσης.

Στα **Σχήματα (Γ71,Γ.72)** παρουσιάζονται, σαν ένα παράδειγμα, οι απεικονίσεις της καμπύλης προσαρμογής των δύο μοντέλων (Peppas, μοντέλο διάχυσης-μακρομοριακή χαλάρωσης) στα δεδομένα % αποδέσμευσης δισκίων δύο στιβάδων με Δικλοφαινάκη.

Τέλος στα **Σχήματα (Γ.73-Γ.82)** και στους **Πίνακες (Γ.10-Γ19.)** παρουσιάζεται σε κάθε χρονική στιγμή το ποσοστό φαρμάκου που αποδεσμεύεται με το μηχανισμό διάχυσης και το ποσοστό που αποδεσμεύεται με το μηχανισμό της μακρομοριακής χαλάρωσης (διάβρωσης) των πολυμερικών αλυσίδων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο χρόνος που απαιτείται για την αποδέσμευση του 60-70 % του φαρμάκου είναι διαφορετικός για κάθε συνταγή. Επίσης, την χρονική στιγμή t=0 το % ποσοστό της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας με μηχανισμό μακρομοριακής χαλάρωσης(ή διάλυση) του πολυμερούς(%R) =0,και το% ποσοστό της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας με μηχανισμό διάχυσης (%F) =100%.

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Γ 8: Οι τιμές του συντελεστή συσχέτισης (r^2) ,οι τιμές του εκθέτη **n** του μοντέλου Peppas,οι τιμές των σταθερών K_1, K_2 του μοντέλου διάχυσης μακρομοριακής χαλάρωσης καθώς και οι τιμές του κριτηρίου Akaike (A.I.C.) του ελέγχου της προσαρμογής των δύο μοντέλων στα αποτελέσματα αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης.

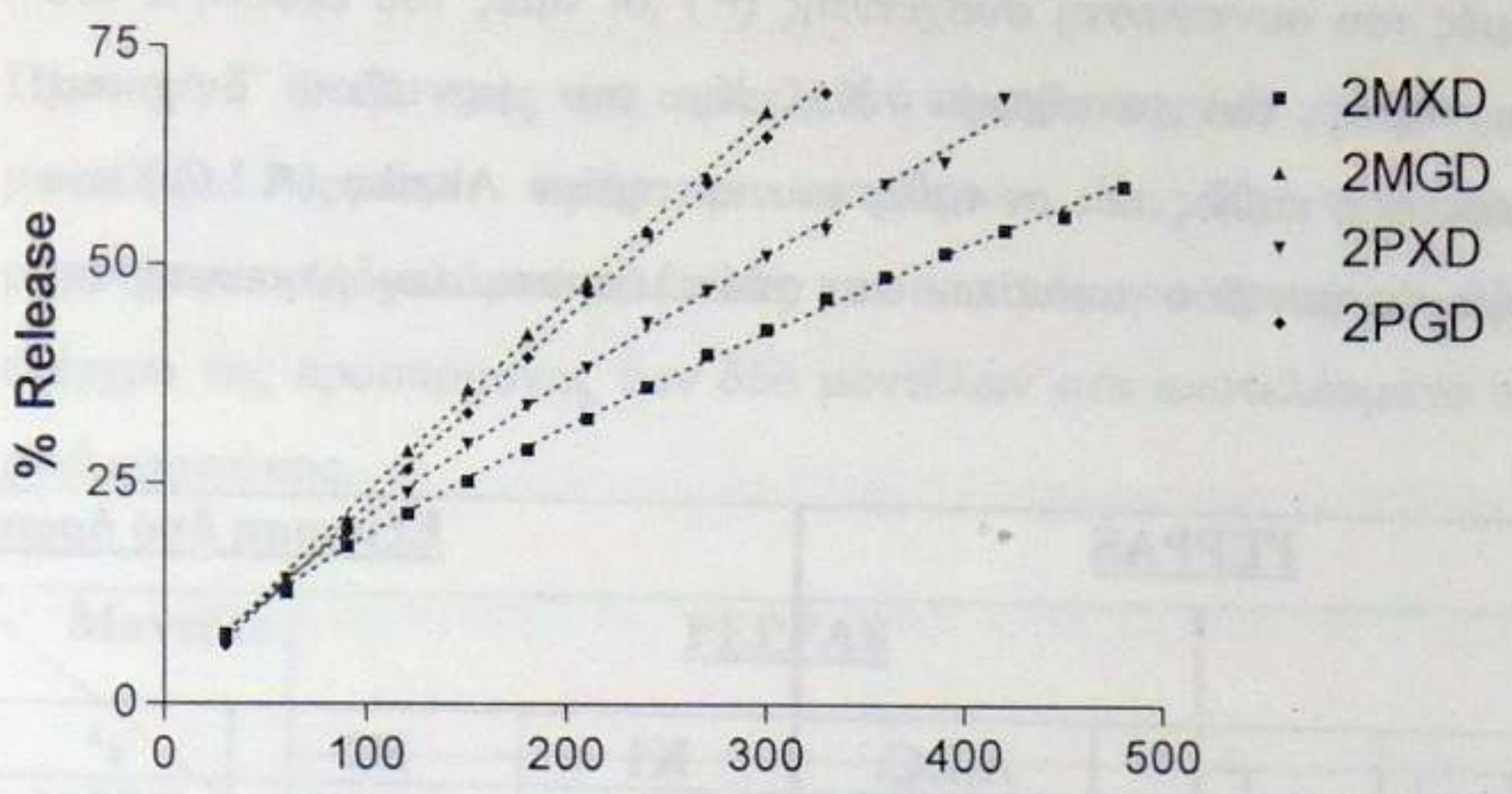
Μοντέλο / Συνταγή	PEPPAS			Εξίσωση δυο όρων			
	n	r^2	A.I.C.	K1	K2	r^2	A.I.C
3MXD	0.764	0.9984	36.91	1.81	0.12	0.9983	35.68
3MGD	0.9611	0.9981	20.38	0.09	0.33	0.9989	17.74
3PXD	0.8644	0.9987	27.88	0.73	0.23	0.9986	30.57
3PGD	0.9653	0.9973	21.65	0.05	0.36	0.9979	21.17
2MXD	0.7284	0.999	25.95	2.11	0.09	0.9991	23.91
2MGD	0.9468	0.9991	15.61	0.04	0.34	0.9992	17.06
2PXD	0.8117	0.9982	34.14	1.16	0.18	0.9982	34.05
2PGD	0.9736	0.9984	26.03	0.09	0.33	0.9987	25.54
MMXD	0.8121	0.9983	38.89	1.27	0.15	0.9982	38.53
MMGD	1.222	0.9985	14.31	-5.43	0.81	0.9989	13.77
MPXD	0.7988	0.9985	35.08	1.66	0.16	0.9984	33.32
MPGD	1.045	0.9992	7.99	-0.90	0.15	0.9996	-0.14
3MDX	1.038	0.9984	12.97	-1.14	0.18	0.9992	7.20
3MDM	0.9682	0.9992	4.17	-0.16	0.15	0.9992	5.66
3PDP	0.9038	0.9998	-8.94	0.28	0.13	0.9998	-7.39

Digitized by Birzeit University Library

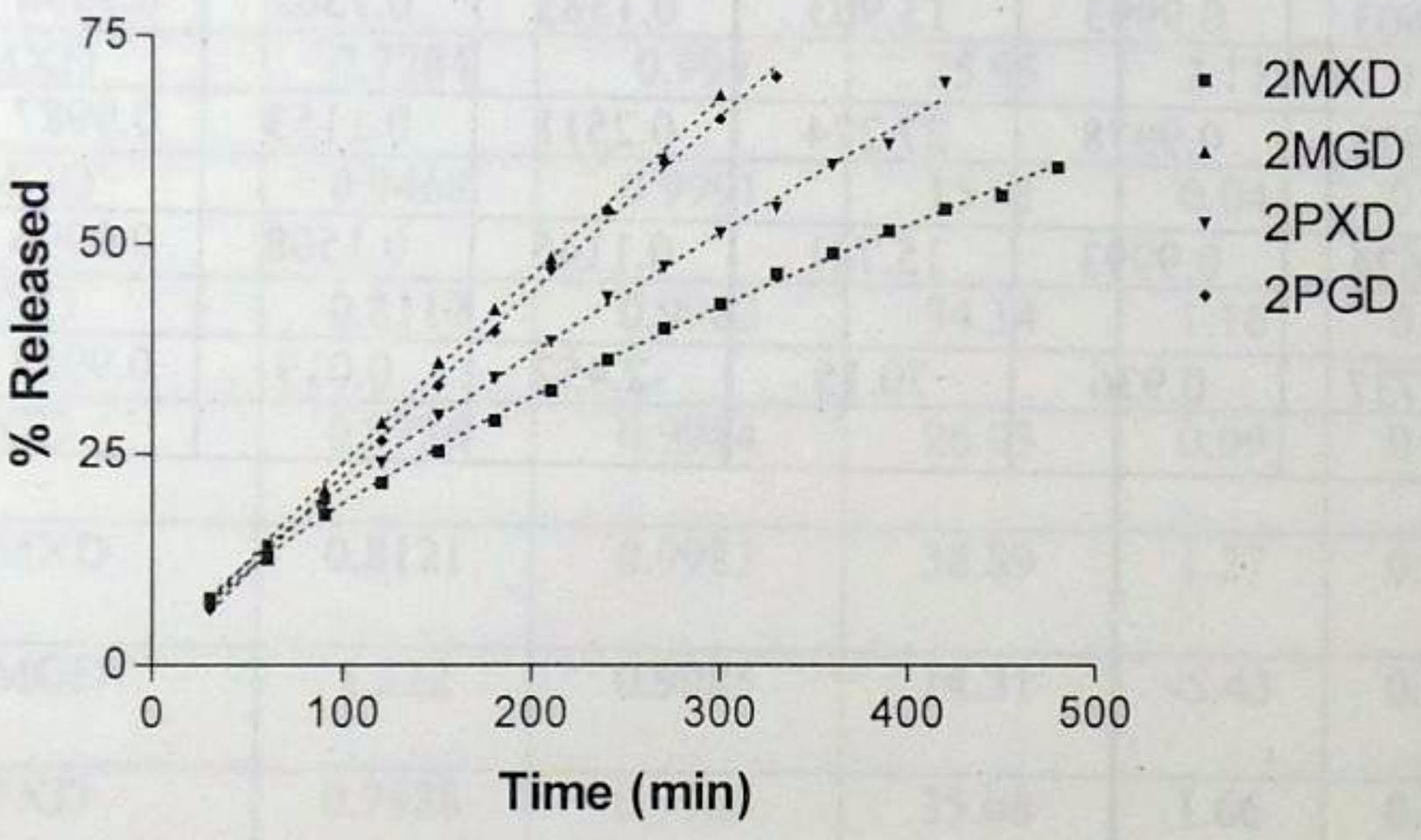
Πίνακας Γ 9: Οι τιμές του συντελεστή συσχέτισης (r^2) ,οι τιμές του εκθέτη **n** του μοντέλου Peppas,οι τιμές των σταθερών K_1, K_2 του μοντέλου διάχυσης μακρομοριακής χαλάρωσης καθώς και οι τιμές του κριτηρίου Akaike (A.I.C.) του ελέγχου της προσαρμογής των δύο μοντέλων στα αποτελέσματα αποδέσμευσης της Φουροσεμίδη .

Μοντέλο / Συνταγή	PEPPAS			Εξίσωση δυο όρων			
	n	r^2	A.I.C.	K1	K2	r^2	A.I.C
3MXF	0.6318	0.9997	-5.7674	1.609	0.0442	0.9996	-6.826
3PXF	0.8022	0.998	31.351	0.5191	0.1264	0.9982	31.352
2MXF	0.7681	0.9991	11.51	1.056	0.0744	0.999	7.4521
2PXF	0.8173	0.9992	15.026	0.51	0.1244	0.9993	15.342
MMXF	0.8603	0.9993	13.903	0.1383	0.1362	0.9996	7.261
MMGF	0.7975	0.9978	27.274	0.2511	0.1153	0.9987	20.744
MPXF	0.8624	0.9993	15.741	0.1145	0.1508	0.9996	7.4228
MPGF	0.7737	0.936	70.15	-2.452	0.019	0.9958	28.658

Digitized by Birzeit University Library

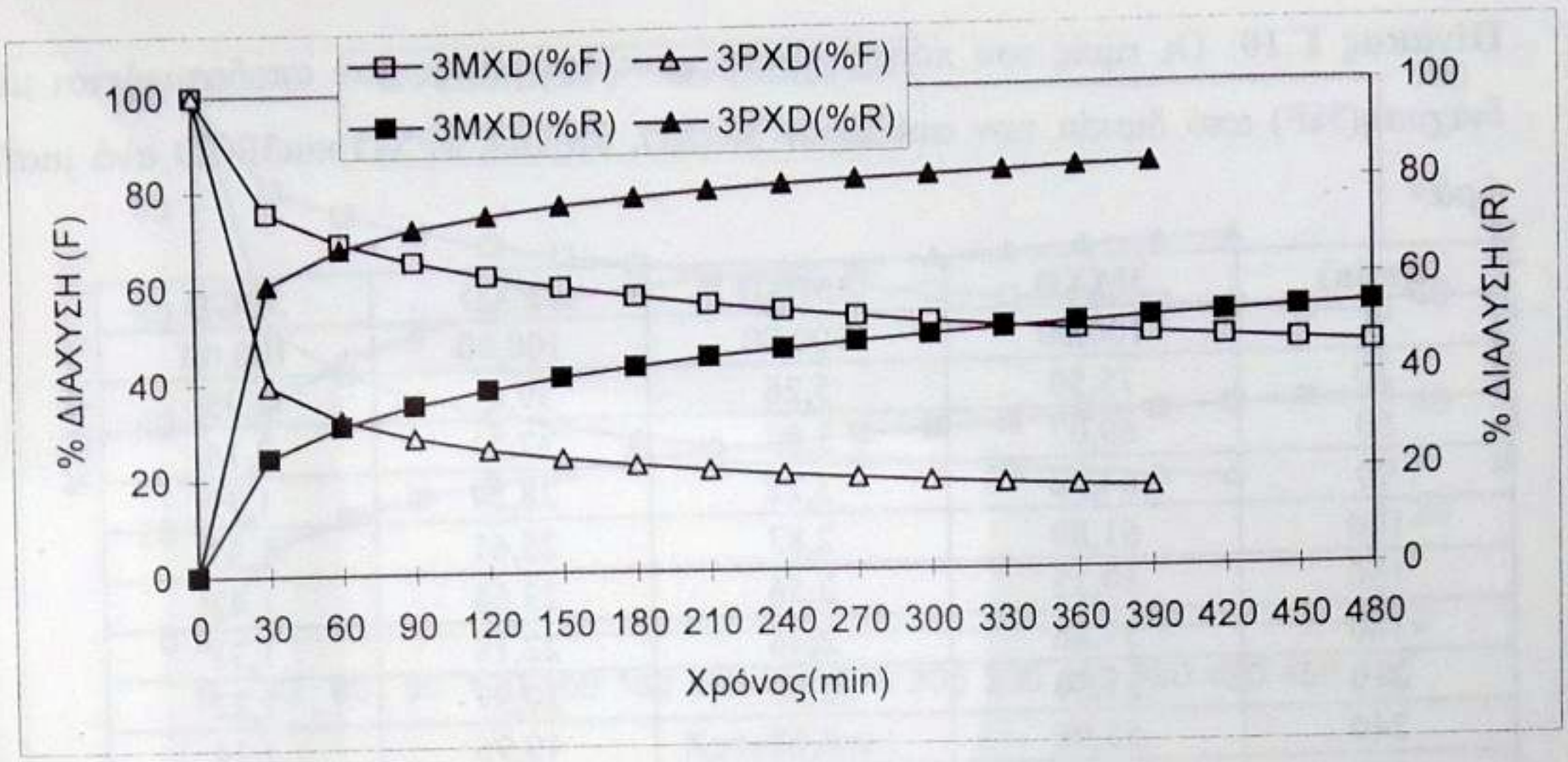


Σχήμα Γ.71 : Απεικονίσεις της % αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης σε σχέση με το χρόνο για τις συνταγές 2MXD,2MGD,2PXD,2PGD. Τα σημεία αντιστοιχούν στις πειραματικές μετρήσεις ενώ με διακεκομμένες γραμμές παρουσιάζονται οι προσαρμογές τους στο μοντέλο Peppas.

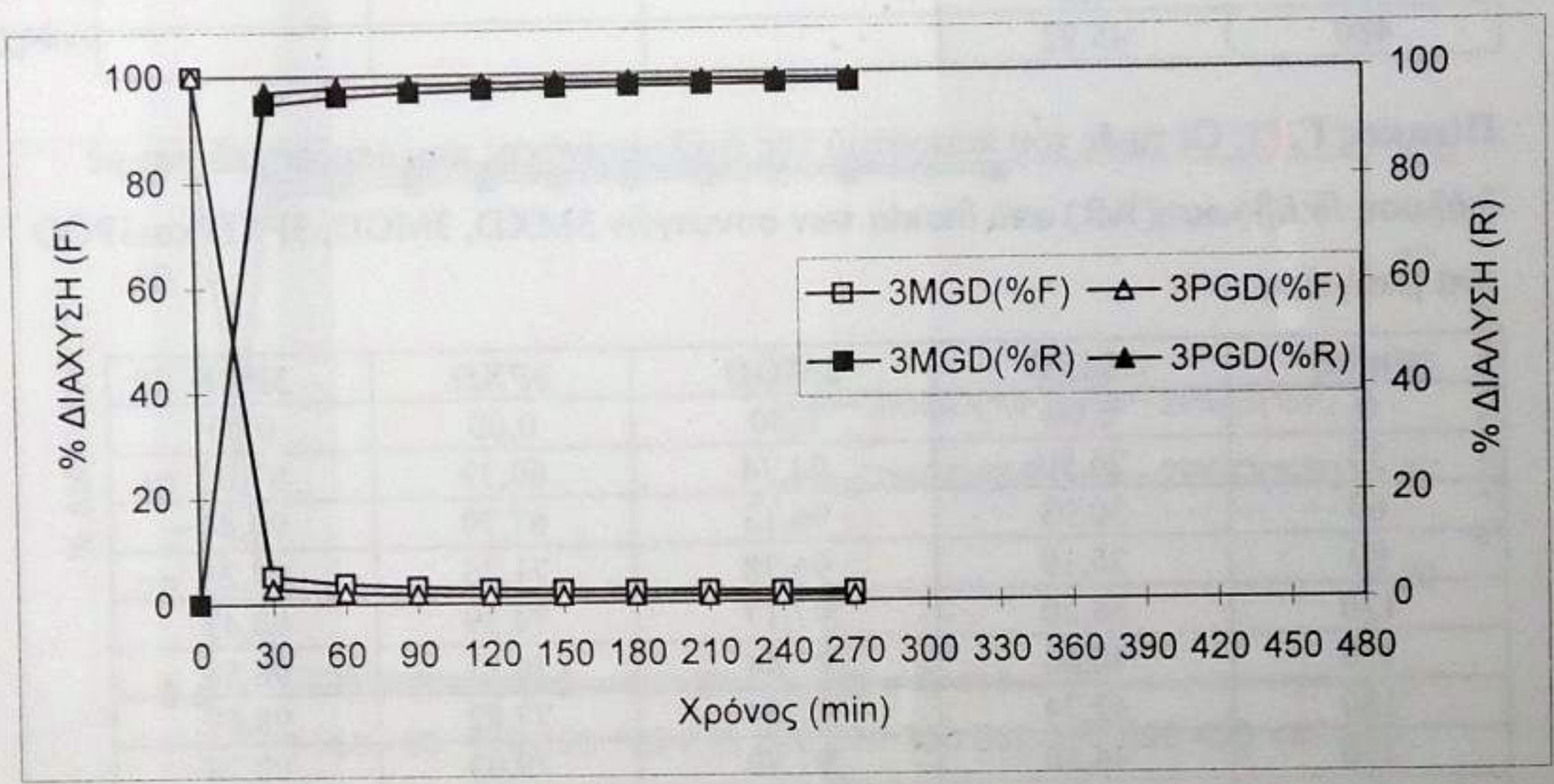


Σχήμα Γ.72 : Απεικονίσεις της % αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης σε σχέση με το χρόνο για τις συνταγές 2MXD,2MGD,2PXD,2PGD. Τα σημεία αντιστοιχούν στις πειραματικές μετρήσεις ενώ με διακεκομμένες γραμμές παρουσιάζονται οι προσαρμογές τους στο μοντέλο διάχυσης – μακρομοριακής χαλάρωσης..

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.73 : Απεικονίσεις του % ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάχυση ή με διάλυση από δισκία των συνταγών 3MXD και 3PXD σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.74 : Απεικονίσεις του % ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάχυση ή με διάλυση από δισκία των συνταγών 3MGD και 3PGD σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

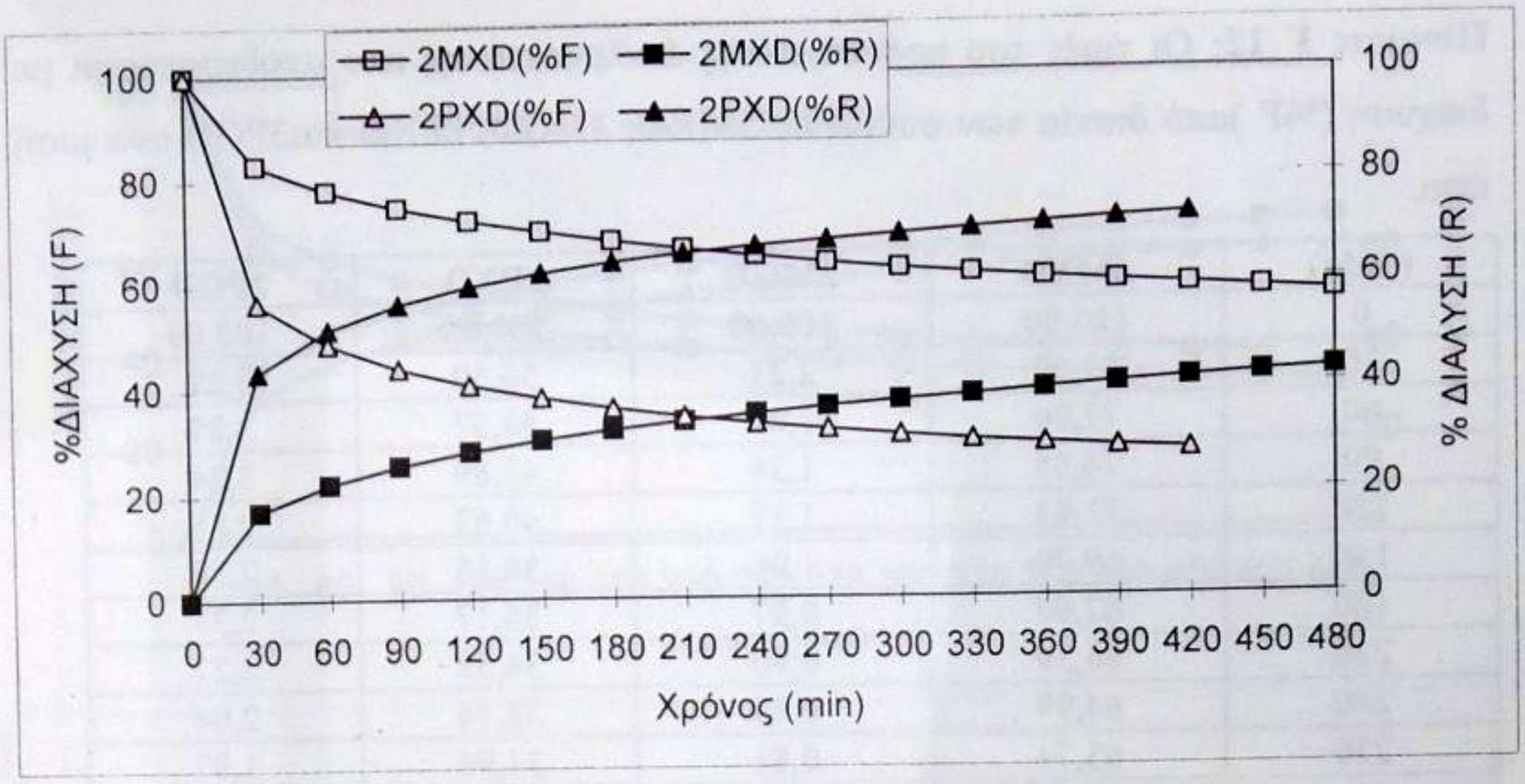
Πίνακας Γ.10: Οι τιμές του ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάχυση(%F) από δισκία των συνταγών 3MXD, 3MGD, 3PXD και3PGD ανά μισή ώρα.

t(min)	3MXD	3MGD	3PXD	3PGD
0	100,00	100,00	100,00	100,00
30	75,50	5,26	39,61	2,95
60	69,07	3,87	32,21	2,16
90	64,90	3,22	28,24	1,79
120	61,80	2,83	25,61	1,57
150	59,32	2,56	23,68	1,42
180	57,26	2,36	22,18	1,31
210	55,50	2,20	20,97	1,22
240	53,96	2,07	19,96	1,14
270	52,60	1,96	19,10	1,08
300	51,37		18,35	
330	50,27		17,70	
360	49,25		17,12	
390	48,32		16,60	
420	47,46			
450	46,67			
480	45,92			

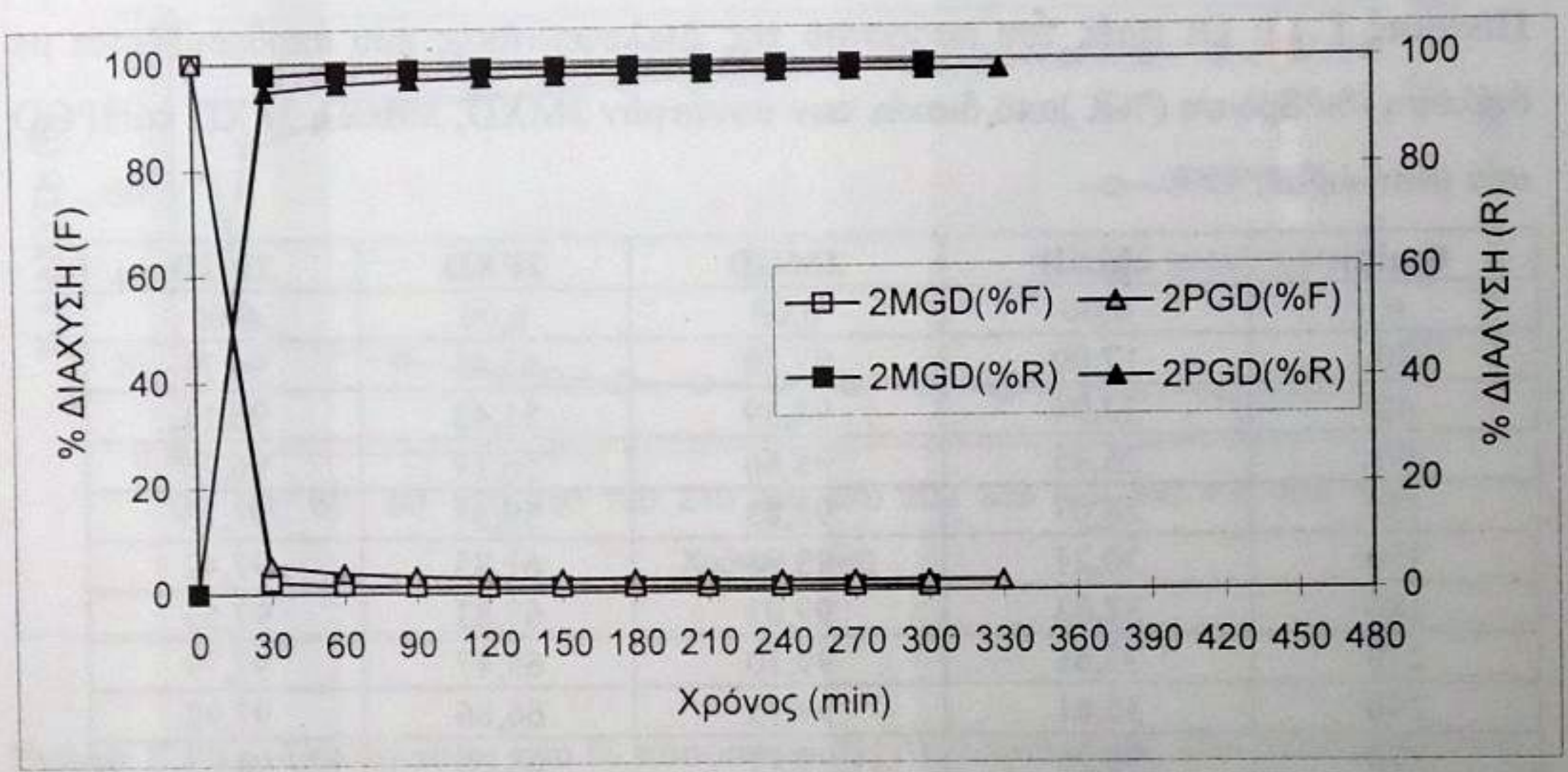
Πίνακας Γ.11: Οι τιμές του ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάλυση /διάβρωση(%R) από δισκία των συνταγών 3MXD, 3MGD, 3PXD και3PGD ανά μισή ώρα.

t(min)	3MXD	3MGD	3PXD	3PGD
0	0,00	0,00	0,00	0,00
30	24,50	94,74	60,39	97,05
60	30,93	96,13	67,79	97,84
90	35,10	96,78	71,76	98,21
120	38,20	97,17	74,39	98,43
150	40,68	97,44	76,32	98,58
180	42,74	97,64	77,82	98,69
210	44,50	97,80	79,03	98,78
240	46,04	97,93	80,04	98,86
270	47,40	98,04	80,90	98,92
300	48,63		81,65	
330	49,73		82,30	
360	50,75		82,88	
390	51,68		83,40	
420	52,54			
450	53,33			
480	54,08			

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.75 : Απεικονίσεις του % ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάχυση ή με διάλυση από δισκία των συνταγών 2MXD και 2PXD σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.76 : Απεικονίσεις του % ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάχυση ή με διάλυση από δισκία των συνταγών 2MGD και 2PGD σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

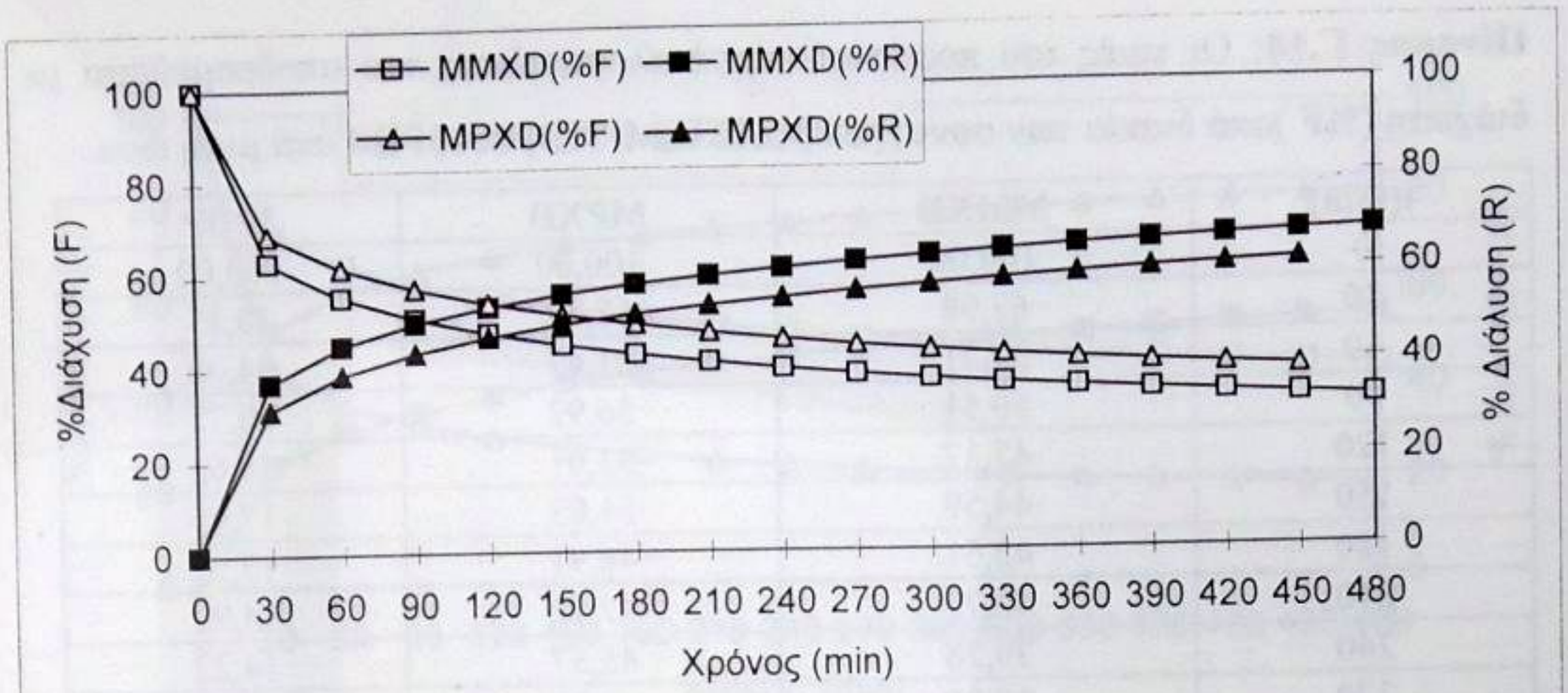
Πίνακας Γ 12: Οι τιμές του ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάχυση (%F)από δισκία των συνταγών 3MXD, 3MGD, 3PXD και3PGD ανά μισή ώρα.

t(min)	2MXD	2MGD	2PXD	2PGD
0	100,00	100,00	100,00	100,00
30	83,00	2,21	56,59	5,29
60	77,96	1,61	48,57	3,89
90	74,55	1,34	43,89	3,24
120	71,93	1,17	40,63	2,85
150	69,79	1,06	38,15	2,58
180	67,97	0,97	36,17	2,37
210	66,39	0,90	34,53	2,21
240	64,99	0,85	33,14	2,08
270	63,74	0,81	31,94	1,97
300	62,60	0,77	30,89	1,88
330	61,56		29,95	1,80
360	60,59		29,11	
390	59,70		28,34	
420	58,87		27,65	
450	58,09			
480	57,36			

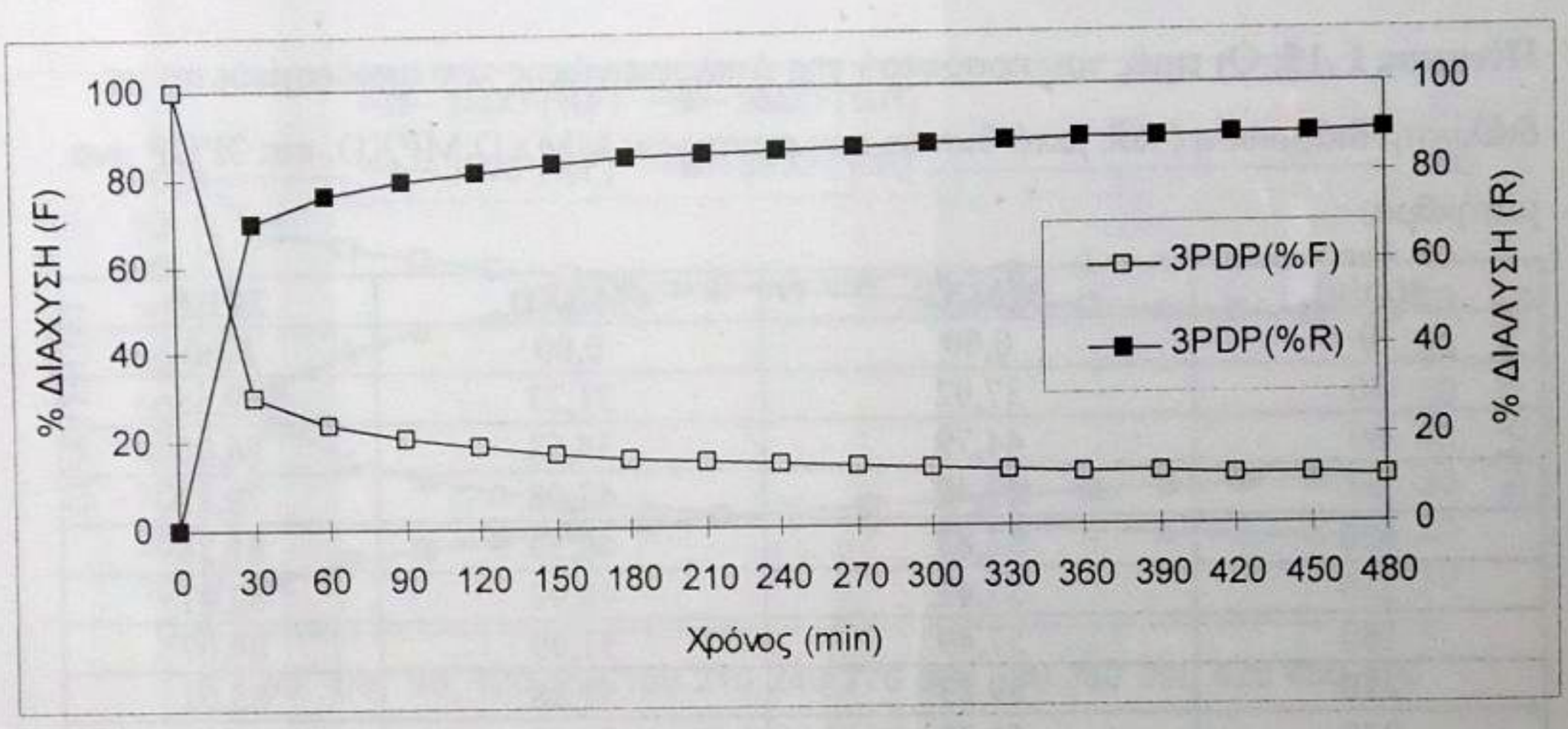
Πίνακας Γ.13: Οι τιμές του ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάλυση /διάβρωση (%R)από δισκία των συνταγών 3MXD, 3MGD, 3PXD και3PGD ανά μισή ώρα.

t(min)	2MXD	2MGD	2PXD	2PGD
0	0,00	0,00	0,00	0,00
30	17,00	97,79	43,41	94,71
60	22,04	98,39	51,43	96,11
90	25,45	98,66	56,11	96,76
120	28,07	98,83	59,37	97,15
150	30,21	98,94	61,85	97,42
180	32,03	99,03	63,83	97,63
210	33,61	99,10	65,47	97,79
240	35,01	99,15	66,86	97,92
270	36,26	99,19	68,06	98,03
300	37,40	99,23	69,11	98,12
330	38,44		70,05	98,20
360	39,41		70,89	
390	40,30		71,66	
420	41,13		72,35	
450	41,91			
480	42,64			

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.77 : Απεικονίσεις του % ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάχυση ή με διάλυση από δισκία των συνταγών MMXD και MPXD σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.78 : Απεικονίσεις του % ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάχυση ή με διάλυση από δισκία της συνταγής 3PDP σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

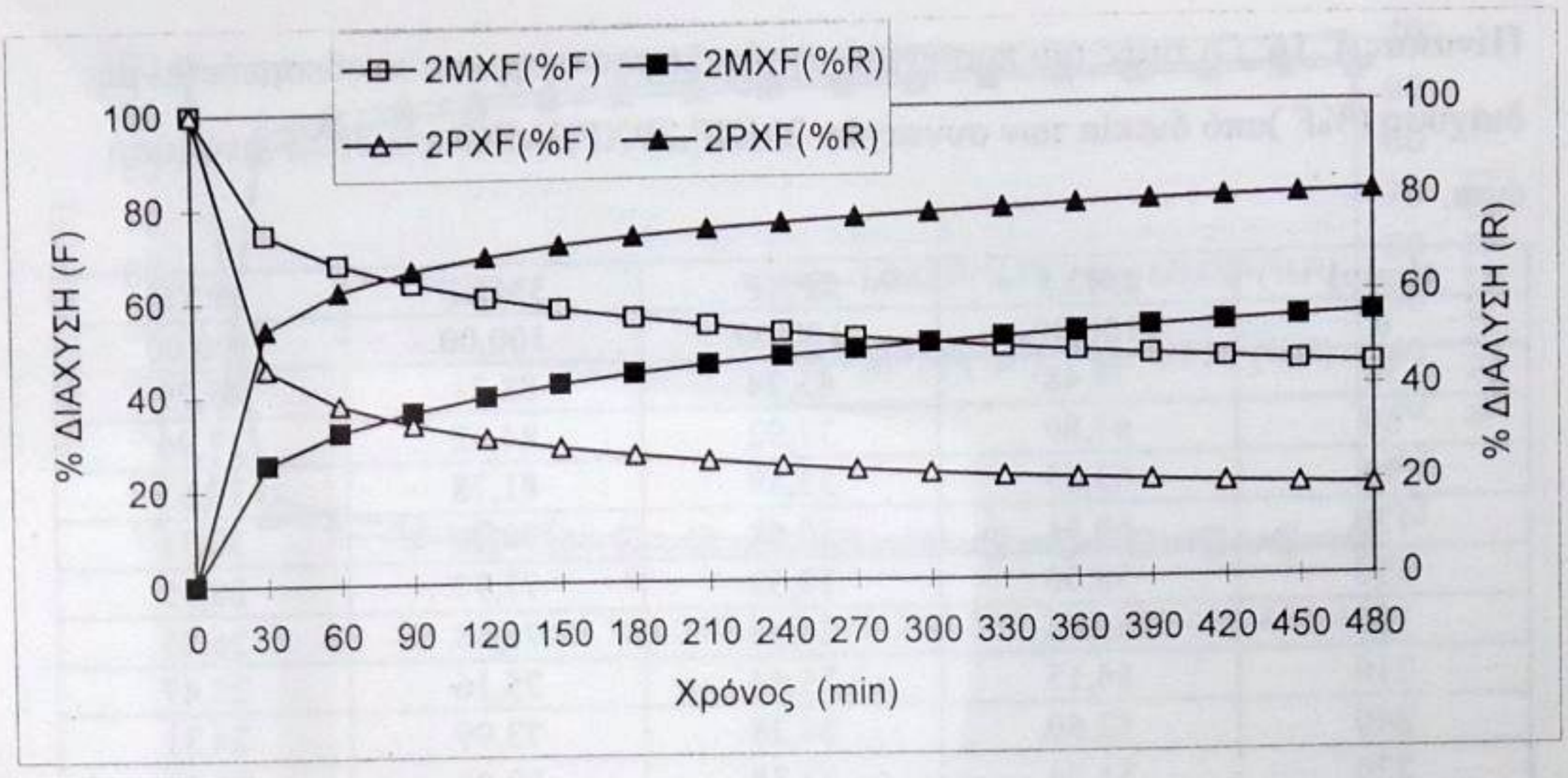
Πίνακας Γ.14: Οι τιμές του ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάχυση (%F)από δισκία των συνταγών MMXD,MPXD, και 3PDP ανά μισή ώρα.

t(min)	MMXD	MPXD	3PDP
0	100,00	100,00	100,00
30	62,98	68,77	30,35
60	55,21	61,47	24,00
90	50,51	56,92	20,73
120	47,17	53,61	18,62
150	44,59	51,03	17,09
180	42,51	48,91	15,93
210	40,77	47,12	14,99
240	39,28	45,57	14,22
270	37,98	44,22	13,56
300	36,83	43,01	13,00
330	35,81	41,93	12,50
360	34,88	40,95	12,07
390	34,04	40,05	11,68
420	33,27	39,23	11,33
450	32,56	38,47	11,01
480	31,91		10,72

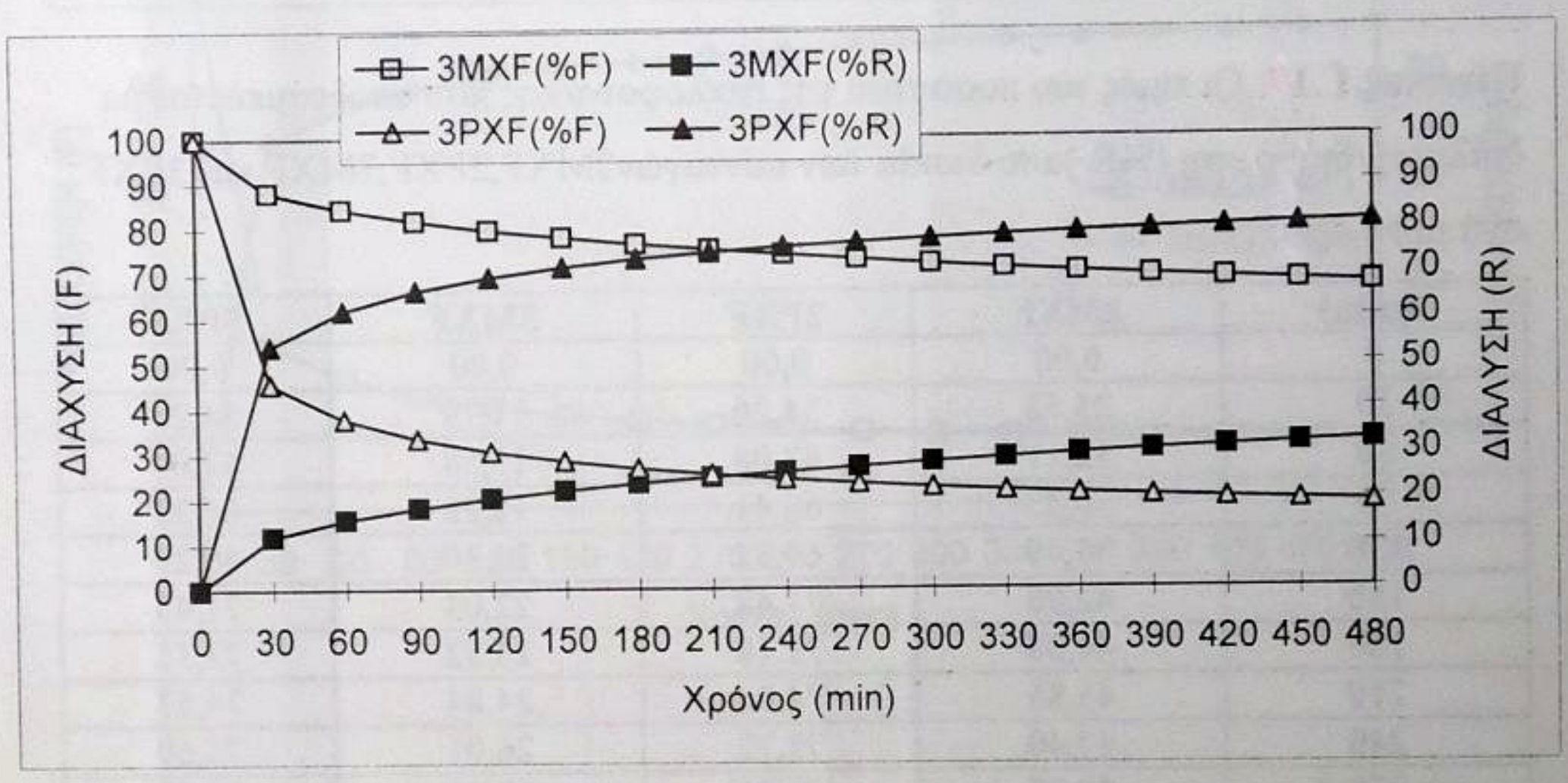
Πίνακας Γ.15: Οι τιμές του ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάλυση /διάβρωση (%R)από δισκία των συνταγών MMXD,MPXD, και 3PDP ανά μισή ώρα.

t(min)	MMXD	MPXD	3PDP
0	0,00	0,00	0,00
30	37,02	31,23	69,65
60	44,79	38,53	76,00
90	49,49	43,08	79,27
120	52,83	46,39	81,38
150	55,41	48,97	82,91
180	57,49	51,09	84,07
210	59,23	52,88	85,01
240	60,72	54,43	85,78
270	62,02	55,78	86,44
300	63,17	56,99	87,00
330	64,19	58,07	87,50
360	65,12	59,05	87,93
390	65,96	59,95	88,32
420	66,73	60,77	88,67
450	67,44	61,53	88,99
480	68,09		89,28

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.79 : Απεικονίσεις του % ποσοστού της Φουροσεμίδης που αποδεσμεύεται με διάχυση ή με διάλυση από δισκία των συνταγών 2MXF και 2PXF σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.78 : Απεικονίσεις του % ποσοστού της Φουροσεμίδης που αποδεσμεύεται με διάχυση ή με διάλυση από δισκία των συνταγών 3MXF και 3PXF σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

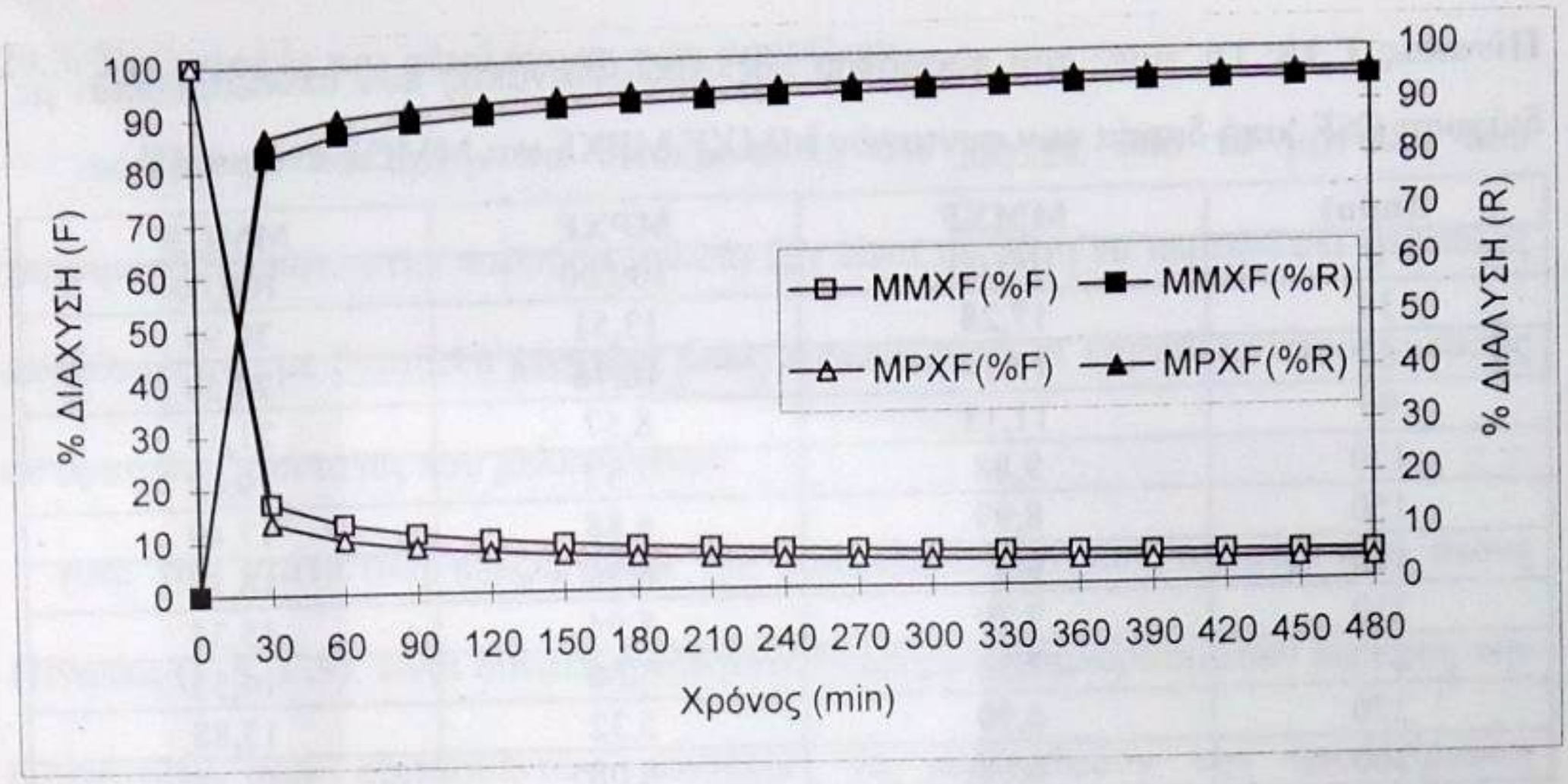
Πίνακας Γ.16: Οι τιμές του ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάχυση (%F)από δισκία των συνταγών 2MXF,2PXF,3MXF και 3PXF ανά μισή ώρα.

t(min)	2MXF	2PXF	3MXF	3PXF
0	100,00	100,00	100,00	100,00
30	74,48	45,74	88,21	45,79
60	67,89	37,92	84,42	37,96
90	63,65	33,59	81,78	33,63
120	60,51	30,68	79,70	30,71
150	58,00	28,52	77,97	28,55
180	55,92	26,82	76,48	26,85
210	54,15	25,44	75,16	25,47
240	52,60	24,28	73,99	24,31
270	51,24	23,28	72,92	23,31
300	50,01	22,42	71,94	22,45
330	48,91	21,66	71,04	21,69
360	47,89	20,98	70,20	21,01
390	46,97	20,37	69,41	20,40
420	46,11	19,82	68,68	19,84
450	45,31	19,31	67,98	19,34
480	44,57	18,85	67,33	18,87

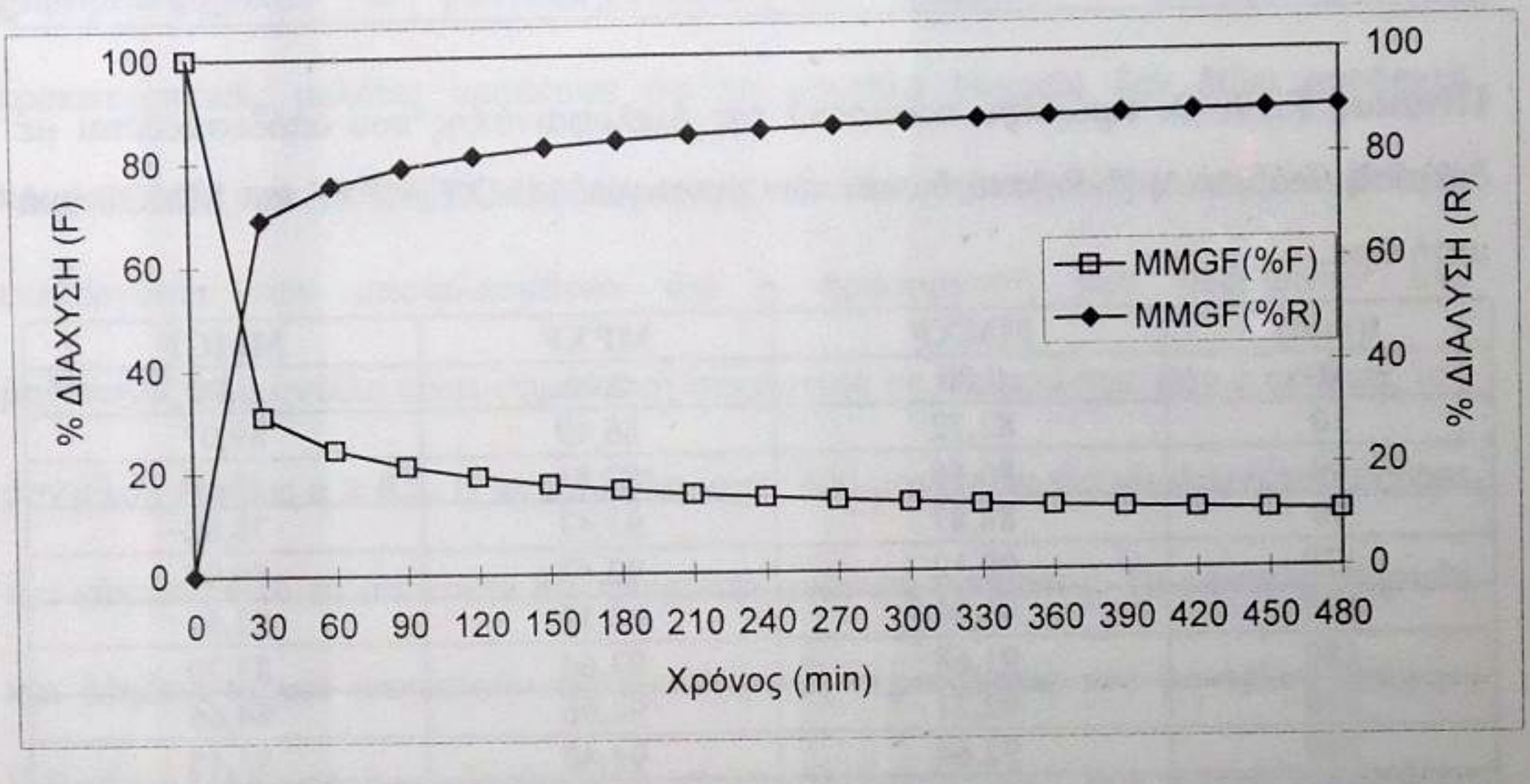
Πίνακας Γ.17: Οι τιμές του ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάλυση /διάβρωση (%R)από δισκία των συνταγών2MXF,2PXF,3MXF και 3PXF ανά μισή ώρα.

t(min)	2MXF	2PXF	3MXF	3PXF
0	0,00	0,00	0,00	0,00
30	25,52	54,26	11,79	54,21
60	32,11	62,08	15,58	62,04
90	36,35	66,41	18,22	66,37
120	39,49	69,32	20,30	69,29
150	42,00	71,48	22,03	71,45
180	44,08	73,18	23,52	73,15
210	45,85	74,56	24,84	74,53
240	47,40	75,72	26,01	75,69
270	48,76	76,72	27,08	76,69
300	49,99	77,58	28,06	77,55
330	51,09	78,34	28,96	78,31
360	52,11	79,02	29,80	78,99
390	53,03	79,63	30,59	79,60
420	53,89	80,18	31,32	80,16
450	54,69	80,69	32,02	80,66
480	55,43	81,15	32,67	81,13

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.81 : Απεικονίσεις του % ποσοστού της Φουροσεμίδης που αποδεσμεύεται με διάχυση ή με διάλυση από δισκία των συνταγών MMXF και MPXF σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα Γ.82 : Απεικονίσεις του % ποσοστού της Φουροσεμίδης που αποδεσμεύεται με διάχυση ή με διάλυση από δισκία της συνταγής MMGF σε σχέση με το χρόνο.

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Γ.18: Οι τιμές του ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάχυση (%F)από δισκία των συνταγών MMXF,MPXF και MMGF ανά μισή ώρα.

t(min)	MMXF	MPXF	MMGF
0	100,00	100,00	100,00
30	17,28	13,51	30,93
60	13,14	10,16	24,50
90	11,13	8,57	21,18
120	9,88	7,57	19,03
150	8,99	6,88	17,49
180	8,32	6,36	16,30
210	7,79	5,94	15,34
240	7,36	5,60	14,55
270	6,99	5,32	13,88
300	6,68	5,08	13,31
330	6,41	4,87	12,81
360	6,17	4,69	12,36
390	5,96	4,52	11,96
420	5,77	4,38	11,60
450	5,60	4,24	11,28
480	5,44	4,12	10,98

Πίνακας Γ.19: Οι τιμές του ποσοστού της Δικλοφαινάκης που αποδεσμεύεται με διάλυση /διάβρωση (%R)από δισκία των συνταγών MMXF,MPXF και MMGF ανά μισή ώρα.

t(min)	MMXF	MPXF	MMGF
0	0,00	0,00	0,00
30	82,72	86,49	69,07
60	86,86	89,84	75,50
90	88,87	91,43	78,82
120	90,12	92,43	80,97
150	91,01	93,12	82,51
180	91,68	93,64	83,70
210	92,21	94,06	84,66
240	92,64	94,40	85,45
270	93,01	94,68	86,12
300	93,32	94,92	86,69
330	93,59	95,13	87,19
360	93,83	95,31	87,64
390	94,04	95,48	88,04
420	94,23	95,62	88,40
450	94,40	95,76	88,72
480	94,56	95,88	89,02

Digitized by Birzeit University Library

29.3. Σχολιασμός και αξιολόγηση των μοντέλων

Πρέπει κατ'αρχήν να διευκρινισθεί, ότι κανένα από τα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη δεν είναι σε θέση να περιγράψει καμπύλες αποδέσμευσης με διφασική κινητική όπως εμφανίζονται οι καμπύλες αποδέσμευσης σε ορισμένες συνταγές που μελετήθηκαν.

Από την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων που αναφέρονται στους **Πίνακες (Γ.8, Γ.9)**, είναι δυνατή η εξαγωγή διαφόρων συμπερασμάτων ως προς την δυνατότητα των εξετασθέντων μοντέλων να περιγράφουν την αποδέσμευση δραστικών ουσιών από δισκία πολλαπλών στιβάδων και δισκία από μίγμα πολυμερών Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως για την επεξεργασία των δεδομένων αποδέσμευσης χρησιμοποιήθηκαν τα μοντέλα Peppas και Διάχυση – Χαλάρωση. Από προκαταρκτικές μελέτες προέκυψε ότι το μοντέλο Higuchi δεν δίδει αποδεκτή προσαρμογή στα δεδομένα αποδέσμευσης. Επίσης έγινε φανερό από κατάλληλη επεξεργασία των αποτελεσμάτων ότι η προσαρμογή των δεδομένων στο μηδενοταξικό μοντέλο είναι σημαντική στατιστικά σε περιπτώσεις που ο εκθέτης του μοντέλου Pappas $\mathbf{n \geq 0,8}$. Η παράλληλη ισχύς δύο μοντέλων και ιδιαίτερα του Peppas και κάποιου από τα υπόλοιπα δεν στερείται φυσικού νοήματος. Το μοντέλο Higuchi και Μηδενοταξικό αποτελούν τις δύο ακραίες περιπτώσεις του μοντέλου Peppas. Ειδικά το Μηδενοταξικό, βρέθηκε να ισχύει στις περιπτώσεις που η τιμή του εκθέτη **n** ήταν μεγαλύτερη από 0,8, όπου ήταν εμφανής η ύπαρξη καλής ευθύγραμμης εξάρτησης της % αποδέσμευσης με το χρόνο.

Από τα αποτελέσματα στους **Πίνακες (Γ.8, Γ.9)** προκύπτει ότι :

Α) Οι τιμές του εκθέτη **n**, χαρακτηριστικές του μηχανισμού της αποδέσμευσης σύμφωνα με το μοντέλο Peppas, βρέθηκαν γενικά υψηλότερες για τις συνταγές με Φουροσεμίδη σε σχέση με τις αντίστοιχες για τις συνταγές με Δικλοφαινάκη.

Digitized by Birzeit University Library

Εξαίρεση από τα παραπάνω παρουσιάζουν οι συνταγές 3MXD, 3PXD σε σχέση τις αντίστοιχες 3MXF, 3PXF. Οι διαφορές αυτές συνηγορούν στην ύπαρξη διαφορετικού μηχανισμού αποδέσμευσης μεταξύ των δύο ουσιών που εμφανίζουν διαφορετική διαλυτότητα. Συγκεκριμένα, η αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης επηρεάζεται σε μεγαλύτερο βαθμό από την διάβρωση / διάλυση από ότι η Φουροσεμίδη.

Β) Παρατηρείται ακόμα ότι, οι τιμές του εκθέτη **n** βρέθηκαν υψηλότερες για τις συνταγές δισκίων πολλαπλών στιβάδων (δύο και τριών) όπου η μία στιβάδα ήταν από Polyox σε σχέση με τις αντίστοιχες συνταγές όπου η στιβάδα αποτελείται από Metolose. Επίσης, για τις συνταγές πολλαπλών στιβάδων (δύο και τριών) όπου η μία ή δύο στιβάδες αποτελούνται από Gantrez, οι τιμές του εκθέτη **n** βρέθηκαν να είναι υψηλότερες από τις αντίστοιχες συνταγές όπου οι στιβάδες αποτελούνται από X. Gum. Αυτό συνηγορεί στην ύπαρξη διαφορετικού μηχανισμού αποδέσμευσης μεταξύ των Metolose και Polyox καθώς επίσης και μεταξύ των Gantrez και X. Gum. Συγκεκριμένα, οι τιμές του **n** για τις συνταγές με Polyox αντιστοιχούν σε αποδέσμευση ελεγχόμενη από την διάβρωση / διάλυση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι οι αντίστοιχες συνταγές με Metolose. Επίσης, οι τιμές του εκθέτη **n** για τις συνταγές με Gantrez αντιστοιχούν σε αποδέσμευση ελεγχόμενη μόνο από την διάβρωση. Αντίθετα οι τιμές του **n** για την X. Gum αντιστοιχούν στην ύπαρξη των δύο μηχανισμών (διάχυση και διάβρωση).

Γ) Για τις συνταγές από μίγμα πολυμερών οι τιμές του εκθέτη **n** βρέθηκαν υψηλότερες για τις συνταγές με Gantrez σε σχέση με τις αντίστοιχες συνταγές με X. Gum.

Δ) Η τιμές του εκθέτη **n** για τις συνταγές δισκίων τριών στιβάδων με Δικλοφαινάκη, όπου η δραστική ουσία βρίσκεται μόνο στην μεσαία στιβάδα, βρέθηκαν να είναι μεγαλύτερες από 0,9. Γεγονός που υποδεικνύει ότι η αποδέσμευση της δραστικής

Digitized by Birzeit University Library

ουσίας από τα δισκία αυτά ελέγχεται από την μακρομοριακή χαλάρωση του πολυμερούς.

Ε) Για τις συνταγές με την ίδια δραστική ουσία και συγκεκριμένα τη Δικλοφαινάκη, οι τιμές του εκθέτη **n** βρέθηκαν υψηλότερες για τα δισκία τριών στιβάδων σε σχέση με τα δισκία δύο στιβάδων. Οι διαφορές στις τιμές του **n** είναι μεγαλύτερες στην περίπτωση που τα δισκία περιείχαν X. Gum σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία αλλά με Gantrez. Οι διαφορές αυτές συνηγορούν στην ύπαρξη διαφορετικού μηχανισμού αποδέσμευσης για τα δισκία τριών στιβάδων σε σχέση με τα δισκία δύο στιβάδων. Συγκεκριμένα, η αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης από τα δισκία με το X. Gum στις πάνω και κάτω στιβάδες ελέγχεται από την μακρομοριακή χαλάρωση (ή από την διάλυση του πολυμερούς) σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τα δισκία όπου το X. Gum βρίσκεται μόνο σε μία στιβάδα του δισκίου.

Αντίθετα για τις συνταγές με την Φουροσεμίδη, οι τιμές του **n** είναι μικρότερες για τα δισκία τριών στιβάδων σε σχέση με τα δισκία δύο στιβάδων. Η παρουσία του X. Gum στις στιβάδες των δισκίων με Φουροσεμίδη είχε αντίθετη επίδραση στον μηχανισμό αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας σε σχέση με τα δισκία με Δικλοφαινάκη.

Ζ) Στις συνταγές MMGD, MPGD και 3MDX, η τιμή του n>1, γεγονός που δείχνει ότι η αποδέσμευση βασίζεται σε μεταφορά της δραστικής ουσίας σύμφωνα με την Super Case II μεταφορά.

Η) Η πληρέστερη και πιο ακριβής περιγραφή της αποδέσμευση από στατιστικής άποψης, βρέθηκε ότι επιτυγχάνεται από το μοντέλο διάχυσης-μακρομοριακής χαλάρωσης (ή διάλυσης του πολυμερούς), το οποίο κρίνεται ως το πλέον κατάλληλο. Συγκεκριμένα, όπως διαπιστώνεται από τις τιμές του κριτηρίου A.I.C. στους **Πίνακες (Γ.8, Γ.9),** για το εν λόγω μοντέλο η επιτυγχανόμενη προσαρμογή των πειραματικών

Digitized by Birzeit University Library

αποτελεσμάτων ήταν σε πολλές περιπτώσεις καλύτερη ή τουλάχιστον εξίσου καλή με αυτή του μοντέλου Peppas.

Το βασικό πλεονέκτημα του συγκεκριμένου μοντέλου είναι ότι παρέχει σε πολλές περιπτώσεις, με βάση την στατιστική ανάλυση, σταθερά την καλύτερη προσαρμογή στα πειραματικά αποτελέσματα για τις υπό μελέτη συνταγές. Η προσαρμογή αυτή υπογραμμίζει την ικανότητα του μοντέλου αυτού να περιγράφει την αποδέσμευση από τα δισκία που μελετήθηκαν ανεξάρτητα από το μηχανισμό που κυριαρχεί κάθε φορά επί του φαινομένου.

Επιπρόσθετα, οι τιμές των δύο σταθερών του μοντέλου επιτρέπουν έναν ποσοτικό προσδιορισμό της συνεισφοράς του καθενός από τους δύο διαφορετικούς μηχανισμούς στην επιτυγχανόμενη, σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Οι τιμές των δύο σταθερών της σχέσης (13) **(Πίνακες (Γ.8, Γ.9))** καθώς και της συνεισφοράς των μηχανισμών της διάλυσης (ή μακρομοριακής χαλάρωσης) και της διάχυσης επί της αποδέσμευσης **(Σχήματα (Γ.66-Γ.75))**. Βρέθηκαν να συσχετίζονται γενικά καλύτερα από τις τιμές του εκθέτη **n** του μοντέλου Peppas με την μορφή της καμπύλης αποδέσμευσης από τις διάφορες συνταγές.

Θ) Το μοντέλο συνεισφοράς δύο μηχανισμών δεν θεωρείται επαρκές στο να περιγράψει τον μηχανισμό αποδέσμευσης δραστικών ουσιών από τις συνταγές MMGD, MPGD, 3MDX και 3MDM, καθώς οι τιμές του εκθέτη διάχυσης **n** βρίσκονται εκτός επιτρεπτών ορίων ανάλυσης. Σύμφωνα με τις απόψεις του ίδιου (Peppas) ερευνητή, η αδυναμία του μοντέλου οφείλεται σε πρόβλημα στην στατιστική ανάλυση (215). Επιπρόσθετα, η σταθερά K_1 της σχέσης (13) για τις παραπάνω συνταγές καθώς και για την συνταγή MPGF είχε αρνητικό πρόσημο. Η αρνητική τιμή της σταθεράς διάχυσης καθιστά αδύνατη την παραδοχή της

Digitized by Birzeit University Library

συνεισφοράς δύο μηχανισμών στην αποδέσμευση των δραστικών ουσιών από τις συγκεκριμένες συνταγές (73). Οι Ford και συνεργάτες (216) σε μελέτες επίδρασης της θερμοκρασίας στο ρυθμό αποδέσμευσης δραστικών ουσιών από δισκία που περιείχαν Methocel, βρήκαν για ορισμένες συνταγές αρνητική τιμή της σταθεράς K. Το φαινόμενο το απέδωσαν στο ότι ο μηχανισμός του οποίου η σταθερά K έχει αρνητικό πρόσημο δρα παρεμποδιστικά στο βασικό και κύριο μηχανισμό αποδέσμευσης ο οποίος αντιπροσωπεύεται από την σταθερά θετικού πρόσημου. Για το λόγο αυτό η εφαρμογή του μοντέλου συνεισφοράς δύο μηχανισμών στερείται πρακτικής σημασίας εφ'όσον το βασικό της πλεονεκτήματα είναι η ανεύρεση των ποσοστών του φαρμάκου που αποδεσμεύονται με το μηχανισμό της διάχυσης ή/και το μηχανισμό της μακρομοριακής χαλάρωσης (ή διάλυσης του πολυμερούς) (73).

29.4. Διερεύνηση του μηχανισμού και της κινητικής αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών

Από τα πειράματα διόγκωσης, διάβρωσης και αποδέσμευσης καθώς και από τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων αποδέσμευσης είναι δυνατή η εξαγωγή διάφορων συμπερασμάτων, όσον αφορά στο μηχανισμό και στην κινητική αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης και της Φουροσεμίδης από τα διάφορα δισκία που μελετήθηκαν στην παρούσα μελέτη :

1) Ο κυριότερος μηχανισμός αποδέσμευσης των δύο δραστικών ουσιών είναι ο μηχανισμός της μακρομοριακής χαλάρωσης (ή διάβρωσης /διάλυσης) του πολυμερούς. Αυτό διαπιστώνεται από ,

Digitized by Birzeit University Library

πρώτον : τις τιμές του εκθέτη **n** της σχέσης Peppas. Συγκεκριμένα οι τιμές του εκθέτη **n**>0,764 για όλες τις συνταγές, με εξαίρεση των συνταγών 2MXD και 3MXF όπου οι τιμές του **n** είναι 0,728 και 0,6318 αντίστοιχα **(Πίνακες (Γ.8, Γ.9))**.

δεύτερον : ότι για τις περισσότερες συνταγές βρέθηκε, με βάση την στατιστική ανάλυση **(Πίνακες (Γ.8, Γ.9))**, να ισχύει το μηδενοταξικό μοντέλο.

τρίτον : τις τιμές των δύο σταθερών του μοντέλου διάχυσης-μακρομοριακής χαλάρωσης (ή διάλυσης του πολυμερούς), όπου διαπιστώνεται ότι το μεγαλύτερο % ποσοστό της δραστικής ουσίας αποδεσμεύεται με τον μηχανισμό της διάλυσης του πολυμερούς από ότι με τον μηχανισμό της διάχυσης **(Πίνακες (Γ.8, Γ.9)** και **Σχήματα Γ.73-Γ.82))**.

2) Η Δικλοφαινάκη αποδεσμεύεται από τα δισκία δύο και τριών στιβάδων που περιέχουν Gantrez με μηχανισμό ο οποίος επηρεάζεται από την διαδικασία διάβρωσης / διάλυσης του πολυμερούς. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από το μέγεθος των τιμών του εκθέτη **n**, οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ 0,94 έως 0,97. Η άποψη αυτή ενισχύεται από τα αποτελέσματα της παλινδρομικής ανάλυσης για το μοντέλο διάχυσης-μακρομοριακής χαλάρωσης (ή διάλυση του πολυμερούς) **(Πίνακας (Γ.8))**.

Ειδικότερα, οι υπολογισθείσες τιμές των σταθερών της σχέσης (13) και κατά συνέπεια τα ποσοστά της συνεισφοράς κάθε μηχανισμού στην αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης υποδεικνύουν ο μηχανισμός της διάλυσης του πολυμερούς στην αποδέσμευση είναι ο κύριος μηχανισμός, ενώ η συνεισφορά του μηχανισμού διάχυσης είναι ελάχιστη **(Σχήματα (Γ.74, Γ.76))**.

Αντίθετα, για τα δισκία δύο και τριών στιβάδων αλλά που περιέχουν X. Gum, η Δικλοφαινάκη αποδεσμεύεται με ένα συνδυασμό των μηχανισμών διάχυσης και

Digitized by Birzeit University Library

διάλυσης, αλλά με σαφώς διαφορετική συνεισφορά του καθενός για τα διαφορετικά δισκία. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από τις τιμές του εκθέτη **n** οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ 0,728 έως 0,864 **(Πίνακας (Γ.8))**, καθώς και από τα αποτελέσματα της παλινδρομικής ανάλυσης του μοντέλου διάχυσης-μακρομοριακής χαλάρωσης (ή διάλυσης). Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται στα **Σχήματα (Γ.73, Γ.75)** το ποσοστό της συνεισφοράς του μηχανισμού διάχυσης είναι σαφώς μεγαλύτερο από ότι για τα αντίστοιχα δισκία αλλά με Gantrez.

Το γεγονός αυτό οφείλεται στην διαφορετική σύσταση των στιβάδων και κατά συνέπεια η διαφορετική συμπεριφορά των δισκίων αυτών κατά την διάρκεια των πειραμάτων διάλυσης. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση δισκίων με μία η δύο στιβάδες από Gantrez παρουσιάζεται μεγάλος ρυθμός διάβρωσης λόγω διάλυσης των στιβάδων Gantrez. Το γεγονός αυτό είχε σαν αποτέλεσμα ότι η Δικλοφαινάκη να αποδεσμεύεται λόγω της διάβρωσης των στιβάδων αυτών. Ενώ στην περίπτωση δισκίων με μία η δύο στιβάδες από X. Gum, τα δισκία παρουσίαζαν μεγάλη διόγκωση, λόγω της διόγκωσης των στιβάδων του X. Gum και μικρότερη διάβρωση από ότι τα αντίστοιχα δισκία με Gantrez. Συνεπώς η αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης από τα δισκία αυτά οφείλεται στην διόγκωση του X. Gum καθώς και στην διάβρωση που παρουσίαζαν τα δισκία αυτά. Δηλαδή η αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης ελέγχεται από την διάχυση της μέσω του στρώματος γέλης και από την διάλυση του στρώματος γέλης. Η διαφορετική συμπεριφορά των πολυμερών αυτών (Gantrez και X. Gum) αντανακλάται στις διαφορετικές τιμές του **n** και στο ποσοστό της συνεισφοράς κάθε μηχανισμού στην αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Οι L. Maggi και συνεργάτες(193) στην μελέτη της αποδέσμευσης δραστικών ουσιών διαφόρων διαλυτοτήτων από δισκία πολλαπλών στιβάδων έχουν παρατηρήσει, ότι η παρουσία ενός εκδόχου που διαβρώνεται στις πάνω και κάτω

Digitized by Birzeit University Library

στιβάδες (δισκία τριών στιβάδων) ή σε μία στιβάδα (δισκία δύο στιβάδων) έχει σαν αποτέλεσμα να παρουσιάζει η καμπύλη της αποδέσμευσης καλύτερη γραμμικότητα σε σχέση με ένα διογκούμενο έκδοχο στις αντίστοιχες στιβάδες.

3) Οι δύο δραστικές ουσίες αποδεσμεύονται από δισκία πολλαπλών στιβάδων που υποβλήθηκαν σε στατιστικό έλεγχο με ένα συνδυασμό των μηχανισμών διάχυσης και διάλυσης, αλλά με μικρότερη συνεισφορά του μηχανισμού διάλυσης για τα δισκία με Metolose σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία με Polyox. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από το μέγεθος των τιμών του εκθέτη **n**, οι οποίες είναι μεγαλύτερες για όλα τα δισκία με Polyox σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία με Metolose **(Πίνακες (Γ.8, Γ.9))**.

Η εξήγηση του παραπάνω αποτελέσματος είναι η εξής : από την μελέτη της διόγκωσης-διάβρωσης των δισκίων από αμιγές πολυμερές (Βλ. παραγ.Γ.2), τα δισκία Polyox εμφάνιζαν πιο γρήγορη διόγκωση και μεγαλύτερη διάβρωση σε σχέση με τα δισκία Metolose. Το γεγονός αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η δραστική ουσία αρχικά να αποδεσμεύεται από τα δισκία Polyox με διάχυση μέσω του στρώματος γέλης που σχηματίζεται γύρω από την μήτρα, για να ακολουθήσει στην συνέχεια η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας και λόγω της διάβρωσης / διάλυσης του πολυμερούς. Αντίθετα, η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από τα δισκία Metolose γίνεται λόγω της διάχυσης της μέσω της στιβάδας γέλης που σχηματίζεται γύρω από την μήτρα και η συμμετοχή της διάλυσης του πολυμερούς είναι ελάχιστη (196). Επίσης, πολλές ερευνητικές εργασίες που έχουν δημοσιευθεί αναφέρουν ότι ο μηχανισμός της διάχυσης κυριαρχεί στην αποδέσμευση διάφορων δραστικών ουσιών από δισκία HPMC μεγάλου ιξώδους (217, 218). Ωστόσο, η αποδέσμευση δραστικών ουσιών από δισκία Polyox μεγάλου μοριακού βάρους ελέγχεται από την διάχυση της δραστικής ουσίας και από την διάβρωσης / διάλυση του πολυμερούς (ισχύει δηλαδή

Digitized by Birzeit University Library

ανώμαλος μηχανισμός) με το μηχανισμό της διάλυσης να έχει μεγαλύτερη συμμετοχή (201,208).

Η αυξημένη συνεισφορά του μηχανισμού διάλυσης στην αποδέσμευση των δύο δραστικών ουσιών από τα δισκία με Polyox σε σχέση με τα δισκία με Metolose γίνεται πιο αντιληπτή στην περίπτωση δισκίων από τα παραπάνω πολυμερή σε συνδυασμό με X. Gum. Το αποτέλεσμα αυτό προκύπτει από τις τιμές του εκθέτη **n** , όπου για τα δισκία των συνταγών 3MXD, 2MXD, 3MXF και 2MXF κυμαίνονται μεταξύ 0,7284 έως 0,7681. Στην περίπτωση δισκίων από των συνταγών 3PXD, 2PXD, 3PXF και 2PXF παρατηρείται ότι οι τιμές του εκθέτη **n** κυμαίνονται μεταξύ 0,8022 έως 0,8644.

Η επίδραση της παρουσίας του Polyox ή του Metolose στην συνεισφορά του μηχανισμού διάλυσης (ή διάχυσης), γίνεται αμεσότερα αντιληπτή από τα αποτελέσματα της παλινδρομικής ανάλυσης του μοντέλου διάχυσης-μακρομοριακής χαλάρωσης (ή διάλυσης). Ειδικότερα, οι υπολογισθείσες τιμές της συνεισφοράς του μηχανισμού διάλυσης για τα δισκία με Polyox και X. Gum είναι υψηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές για τα δισκία με Metolose και X. Gum **(Σχήματα (Γ.73-Γ.76, Γ.79 και Γ.80))**. Επίσης, οι τιμές της συνεισφοράς του μηχανισμού διάλυσης για τα δισκία με Polyox και Gantrez είναι ελαφρώς υψηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές για τα δισκία με Metolose και Gantrez.Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι στα δισκία τριών στιβάδων, όπου οι πάνω και κάτω στιβάδες είναι από Gantrez, η μεσαία στιβάδα δεν έχει επίδραση στο μηχανισμό αποδέσμευσης, ενώ στα αντίστοιχα δισκία με X. Gum στις πάνω και κάτω στιβάδες η μεσαία στιβάδα επηρεάζει τον μηχανισμό αποδέσμευσης. Αυτό συμβαίνει διότι, στην περίπτωση δισκίων με Gantrez, ο χρόνος που απαιτείται για επίτευξη το 60-70 % αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης είναι 270 λεπτά, και συμπίπτει με το χρόνο που απαιτείται για την διάβρωση των στιβάδων

Digitized by Birzeit University Library

Gantrez, οι οποίες περιέχουν το 50% της δραστικής ουσίας. Δηλαδή η μεγάλη ποσότητα της Δικλοφαινάκης αποδεσμεύτηκε από τις στιβάδες Gantrez, με την μεσαία στιβάδα να μην έχει ουσιαστική συμμετοχή στην διαδικασία αποδέσμευσης σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Αντίθετα, στην περίπτωση δισκίων με X. Gum ο χρόνος που απαιτείται για αποδέσμευση του 60-70% της Δικλοφαινάκης κυμαίνεται από 400 λεπτά έως 480 λεπτά. Σε αυτό το χρονικό διάστημα η αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης ελέγχεται αρχικά από την διόγκωση και διάβρωση των στιβάδων X. Gum και ακολούθως από την διόγκωση της μεσαίας στιβάδας των δισκίων. Δηλαδή η μεσαία στιβάδα στην περίπτωση συμμετέχει στην διαδικασία αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας.

Στα δισκία δύο στιβάδων, η επίδραση της παρουσίας του Gantrez ή του X. Gum στο μηχανισμό της αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης είναι παρόμοια με εκείνη που ισχύει για τα δισκία τριών στιβάδων.**(Σχήματα (Γ.73-Γ.76))**.

4) Η παρουσία σχετικά ευδιάλυτης δραστικής ουσία (Δικλοφαινάκης) μεταβάλλει το ποσοστό της δραστικής ουσίας που αποδεσμεύεται με διάχυση ή λόγω μακρομοριακής χαλάρωσης, από ότι η χρήση δυσδιάλυτης δραστικής ουσίας (Φουροσεμίδης). Το αποτέλεσμα αυτό προκύπτει από τις τιμές του εκθέτη **n** καθώς και από τα αποτελέσματα της παλινδρομικής ανάλυσης του μοντέλου διάχυσης-μακρομοριακής χαλάρωσης **(Πίνακες (Γ.9, Γ.9)**, και **Σχήματα (Γ.675, Γ.77, Γ.79** και **Γ.81))**.

Όπως φαίνεται από τα σχήματα αυτά, είναι προφανές ότι η συνεισφορά του μηχανισμού της διάλυσης του πολυμερούς όσον αφορά την αποδέσμευση της Φουροσεμίδης είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με την περίπτωση των αντίστοιχων δισκίων της Δικλοφαινάκης. Αυτό οφείλεται στην διαφορετική συμπεριφορά των

Digitized by Birzeit University Library

δισκίων που παρατηρήθηκε κατά τα πειράματα διόγκωσης και διάβρωσης (Βλ. παραγ. Γ.5.1 και Γ.4.2).

Συγκεκριμένα, στην περίπτωση ευδιάλυτης δραστικής ουσίας, τα τεμαχίδιά της διαλύονται κατά την επαφή του δισκίου με το μέσο διάλυσης, αφήνοντας κενά τα οποία επιτρέπουν : Α) την διείσδυση μεγαλύτερης ποσότητας του μέσου διάλυσης μέσα στην μήτρα, Β) την μεγαλύτερη ευκινησία των αλυσίδων του πολυμερούς. Κατά συνέπεια, αυξάνεται η ικανότητα των τεμαχιδίων της δραστικής ουσίας να διαχέονται στην στιβάδα γέλης. Έτσι, η δραστική ουσία αποδεσμεύεται λόγω διάχυσης της και ακολούθως λόγω της διάλυσης του πολυμερούς. Αντίθετα, η δυσδιάλυτη Φουροσεμίδη παρεμποδίζει την διαδικασία ενυδάτωσης / διόγκωσης της μήτρας με αποτέλεσμα την μείωση της ικανότητας των τεμαχιδίων της δραστικής ουσίας να διαχέονται μέσα στην γέλη (193,219).

Αντίθετα με τα παραπάνω εμφανίζεται η επίδραση της δραστικής ουσίας στον μηχανισμό αποδέσμευσης από τα δισκία τριών στιβάδων. Συγκεκριμένα, για τις συνταγές 3MXD και 3PXD η συνεισφορά της διάλυσης του πολυμερούς στην αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με την περίπτωση αντίστοιχων δισκίων με Φουροσεμίδη (συνταγές 3MXF, 3PXD). Το αποτέλεσμα αυτό προκύπτει από τις τιμές του εκθέτη **n (Πίνακες (Γ.8, Γ.9))** καθώς από τα **Σχήματα (Γ.73, Γ.80)**. Αυτό οφείλεται πιθανότατα στην παρουσία του X. Gum στις πάνω και κάτω στιβάδες. Οι P. L. Munday και συνεργάτες του (173), κατά την μελέτη της αποδέσμευσης δραστικών ουσιών με διαφορετική διαλυτότητα παρατήρησαν ότι οι τιμές του εκθέτη **n** είναι μεγαλύτερες για δισκία X. Gum με ευδιάλυτη δραστική ουσία από ότι για δισκία X. Gum με δραστική ουσία λιγότερο διαλυτή. Επίσης με την επίλυση της σχέσης του μοντέλου διάχυσης-μακρομοριακής διάλυσης βρήκαν μεγαλύτερη συνεισφορά του μηχανισμού της διάλυσης του

Digitized by Birzeit University Library

πολυμερούς στην αποδέσμευση του φαρμάκου στην περίπτωση δισκία με την ευδιάλυτη δραστική ουσία.

5) Από τους **Πίνακες (Γ.8,Γ.9)** και από τα **Σχήματα (Γ.77, Γ.81** και **Γ.82)** διαφαίνεται ότι ο μηχανισμός της διάλυσης του πολυμερούς κυριαρχεί στην αποδέσμευση των δύο δραστικών ουσιών από δισκία μήτρες των συνταγών MMXD, MPXD, MMXF, MPXF και MMGF. Το αποτέλεσμα αυτό προκύπτει από τις τιμές του εκθέτη **n**, οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ 0,800 έως 0,862. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός της παράλληλης ισχύος του μηδενοταξικού μοντέλου για όλες τις παραπάνω συνταγές. Η αυξημένη επίδραση της διάλυσης του πολυμερούς στην αποδέσμευση των δύο δραστικών ουσιών γίνεται περισσότερο αντιληπτή από τα αποτελέσματα της παλινδρομικής ανάλυσης για το μοντέλο διάχυσης-μακρομοριακής χαλάρωσης. Όπως φαίνεται από τα **Σχήματα (Γ.80, Γ.81)** η συνεισφορά του μηχανισμού διάχυσης είναι αμελητέα για τις συνταγές με Φουροσεμίδη (MMXF, MDXF και MMGF). Από το **Σχήμα (Γ.77)** είναι προφανές ότι, στο διάστημα (0-12) ότι η αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης ελέγχεται σε μεγαλύτερο ποσοστό από την διάχυση του φαρμάκου. Μετά από το διάστημα αυτό η συνεισφορά της διάλυσης του πολυμερούς είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την διάχυση του φαρμάκου.

6) Η σημαντική προσέγγιση μηδενοταξικής κινητικής αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκη από δισκία των συνταγών 3MDX, 3MDM και 3PDP, πιστοποιήθηκε από την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Από τους **Πίνακες (Γ.8, Γ.9)** και από το **Σχήμα (Γ.78)** είναι προφανές ότι η αποδέσμευση από τα εν λόγω δισκία περιγράφεται ικανοποιητικά από το μηδενοταξικό μοντέλο.

Digitized by Birzeit University Library

7) Από τους **Πίνακες (Γ.8, Γ.9)** είναι εμφανές ότι σε περιπτώσεις που οι τιμές του εκθέτη **n**>1, οι τιμές της σταθεράς K_1 του μοντέλου διάχυσης-μακρομοριακής χαλάρωσης που αντιστοιχεί στο μηχανισμό διάχυσης είναι αρνητικές. Η εμφάνιση αρνητικών τιμών έχει παρατηρηθεί και από άλλους ερευνητές, οι οποίοι έχουν αιτιολογήσει το φαινόμενο αυτό με τον τρόπο που προαναφέρθηκε στο παράγραφο Γ.7.3.

Μία διαφορετική εξήγηση, περισσότερο πιθανή σύμφωνα με τα γενικά ευρήματα της παρούσας μελέτης, αφορά στην ύπαρξη ορίων στις δυνατότητες του μοντέλου δύο όρων για την περιγραφή της αποδέσμευσης από διαφορές υδρόφιλες μήτρες. Σύμφωνα με την θεωρητική βάση του μοντέλου αυτού, η κινητική της αποδέσμευσης είναι αποτέλεσμα συνδυασμού δύο διαφορετικών μηχανισμών, της διάχυσης της δραστικής ουσίας και της διάλυσης-διάβρωσης του πολυμερούς από το οποίο απαρτίζεται η μήτρα. Θεωρείται λοιπόν πιθανόν, ότι σε περιπτώσεις στις οποίες απουσιάζει ουσιαστικά η συνεισφορά ενός από τους δύο μηχανισμούς, η ανάλυση της κινητικής με χρήση της σχέσης δύο όρων παρέχει τιμές άνευ φυσικής σημασίας, με αποτέλεσμα να μην δικαιολογείται η χρησιμοποίηση του μοντέλου. Σε παρόμοιες περιπτώσεις, είναι πιθανότατα ενδεδειγμένη η κινητική ανάλυση με την σχέση του αντίστοιχου μοντέλου που προβλέπει αποδέσμευση αποκλειστικά με το συγκεκριμένο μηχανισμό.

Πράγματι, στην περίπτωση δισκίων της συνταγής MMGD, τα δισκία αυτά παρουσίαζαν μεγάλο ρυθμό διάβρωσης από την αρχή, με αποτέλεσμα η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας να ελέγχεται καθαρά από την διάβρωση της μήτρας. Τα δισκία της συνταγής MPGD παρουσίαζαν μεγάλη % διόγκωση, ενώ παρατηρήθηκε ότι στα δισκία αυτά το Polyox συγκράτησε τα τεμαχίδια του Gantrez, γεγονός που οδήγησε σε αυξημένη ανθεκτικότητα της γέλης. Η συμπεριφορά αυτή πιθανότατα

Digitized by Birzeit University Library

παρεμπόδισε την διάχυση της δραστικής ουσίας και η αποδέσμευσή της πραγματοποιήθηκε λόγω της διάλυσης του πολυμερούς .

29.5. Σχολιασμός της κινητικής διφασικής αποδέσμευσης

Όπως αναφέρθηκε στην παράγραφο Γ.6.4 τα δισκία δύο και τριών στιβάδων ορισμένων συνταγών εμφάνισαν διφασική αποδέσμευση. Η μορφή αυτή της αποδέσμευσης από τα δισκία ακολουθεί δύο διαφορετικές τάσεις :

1) Διφασική αποδέσμευση που συνίσταται από ένα αρχικό αργό ρυθμό αποδέσμευσης και η οποία ακολουθείται από ένα γρήγορο ρυθμό (**Slow-Quick Release**).
2) Διφασική αποδέσμευση που συνίσταται από ένα αρχικό γρήγορο ρυθμό αποδέσμευσης και η οποία ακολουθείται από ένα αργό ρυθμό (**Quick-Slow Release**).

Όπως παρατηρείται από τα **Σχήματα (Γ.83-Γ.85)** η κάθε καμπύλη αποδέσμευσης παρουσιάζει δύο γραμμικά τμήματα. Από την εφαρμογή της ευθύγραμμης σχέσης του μηδενοταξικού μοντέλου σε κάθε τμήμα είναι δυνατόν η εξαγωγή διαφορών συμπερασμάτων όσον αφορά την κινητική της αποδέσμευσης σε κάθε περίπτωση.

Στον **Πίνακα (Γ.20)** παρουσιάζονται οι τιμές της σταθεράς K (η κλήση της ευθείας) για κάθε διάστημα (δηλ΄.K_1 και K_2), ο συντελεστής συσχέτισης, καθώς και ο λόγος της σταθεράς που αντιστοιχεί στην δεύτερη φάσης προς αυτής της πρώτης φάσης (K_2/K_1).

Όπως προκύπτει από τον **Πίνακα (Γ.20)**, τα δισκία τριών στιβάδων των συνταγών 3MGF και 3PGF παρουσιάζουν μικρό ρυθμό κατά την πρώτη φάση, η οποία ακολουθείται με γρήγορο ρυθμό κατά την δεύτερη φάση (K_2/K_1=1,873 και 2,336 αντίστοιχα). Αντίθετα, στην περίπτωση αντίστοιχων δισκίων τριών στιβάδων

Digitized by Birzeit University Library

με Δικλοφαινάκη (3MGD και 3PGD), η αποδέσμευση γίνεται με γρήγορο ρυθμό στην πρώτη φάση, η οποία ακολουθείται από ένα αργό ρυθμό (K_2/K_1=0,2866 και 0,3297, αντίστοιχα). Τα δισκία δύο στιβάδων με Φουροσεμίδη (συνταγές 2MGF και 2PGF) παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά με τα δισκία τριών στιβάδων με Φουροσεμίδη (K_2/K_1=2,183 και 1,953 αντίστοιχα).

Πίνακας Γ.20 : Οι τιμές των σταθερών K_1 και K_2 για κάθε διάστημα , το τυπικό σφάλμα (SD), ο συντελεστής συσχέτισης, καθώς και ο λόγος της σταθεράς της δεύτερης φάσης προς αυτής της πρώτης φάσης (K_2/K_1).

Παράμετρος / **Συνταγή**	**Κλήση της πρώτης φάσης**			**Κλήση της δεύτερης φάσης**			
	K_1	**± SD**	**r^2**	**K_2**	**± S D**	**r^2**	**K_2/K_1**
3MGF	0,0954	0,00471	0,9904	0,1787	0,00036	0,9978	1,873
3PGF	0,0870	0,00095	0,9883	0,2032	0,00045	0,9974	2,336
2MGF	0,1013	0,00168	0,9865	0,2211	0,00158	0,9977	2,183
2PGF	0,1006	0,00214	0,9843	0,1965	0,00078	0,9962	1,953
3MGD	0,2404	0,00085	0,9968	0,0689	0,00095	0,9905	0,2866
3PGD	0,2493	0,00073	0,9967	0,0822	0,00032	0,9861	0,3297
3MDG	0,0444	0,00108	0,9915	0,139	0,00458	0,9943	3,131
3PDG	0,0551	0,00057	0,9938	0,1807	0,00169	0,9956	3,280
3PDX	0,1078	0,00069	0,9936	0,2824	0,00257	0,9821	2,620

Η κινητική αποδέσμευσης που παρουσιάζουν τα παραπάνω δισκία είναι αποτέλεσμα της συμπεριφοράς των δισκίων αυτών κατά την διάρκεια πειραμάτων διάλυσης (παράγραφος Γ.6.4).

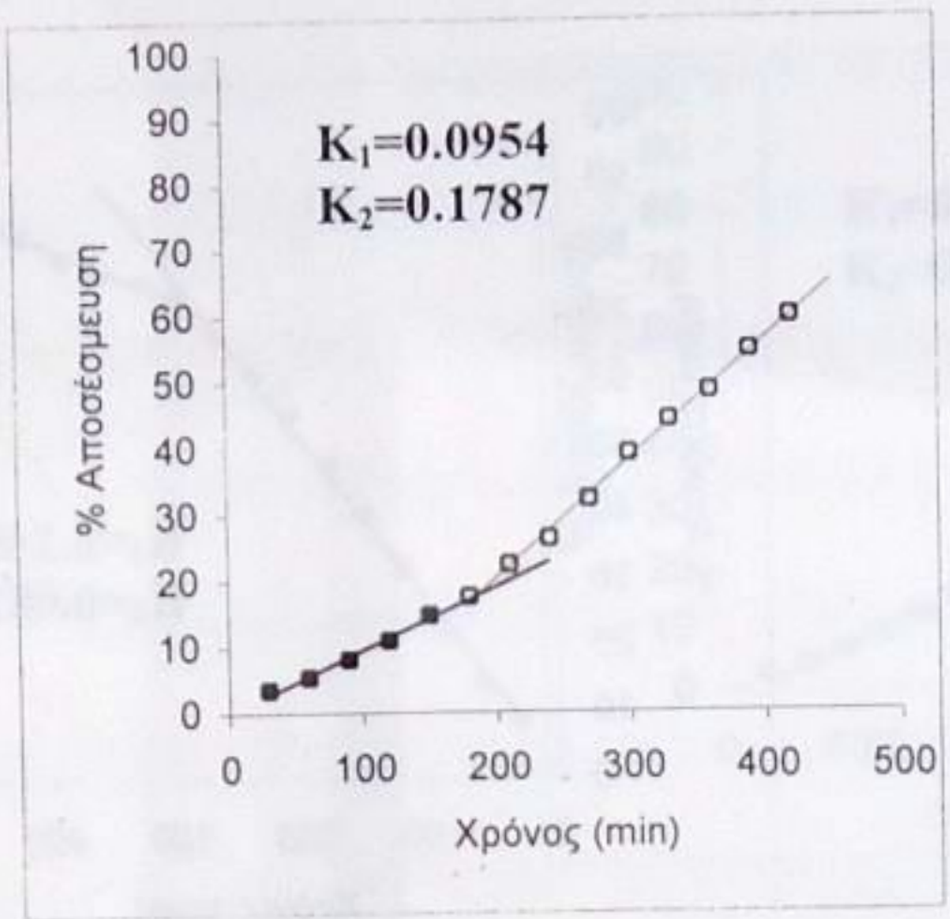
Digitized by Birzeit University Library

Τα δισκία τριών στιβάδων που περιέχουν Gantrez όπου η Δικλοφαινάκη είναι μόνο στην μεσαία στιβάδα παρουσιάζουν αντίστροφη κινητική αποδέσμευσης σε σύγκριση με τα αντίστοιχα δισκία όπου η Δικλοφαινάκη είναι σε όλες τις στιβάδες. Συγκεκριμένα η Δικλοφαινάκη αποδεσμεύεται από τα δισκία των συνταγών 3MDG, 3PDG και 3PDX με αργό ρυθμό κατά την πρώτη φάση, ενώ κατά την δεύτερη φάση αποδεσμεύεται με γρήγορο ρυθμό. Τα δισκία της συνταγής 3MDG παρουσιάζουν τον πιο αργό ρυθμό αποδέσμευσης κατά τις δύο φάσεις σε σχέση με τα άλλα δισκία (K_1=0,0444, K_2=0,139). Αυτό οφείλεται στην παρουσία του Metolose στα δισκία αυτά το οποίο αποδεσμεύει με πιο αργό ρυθμό σε σχέση με το Polyox και το X. Gum.

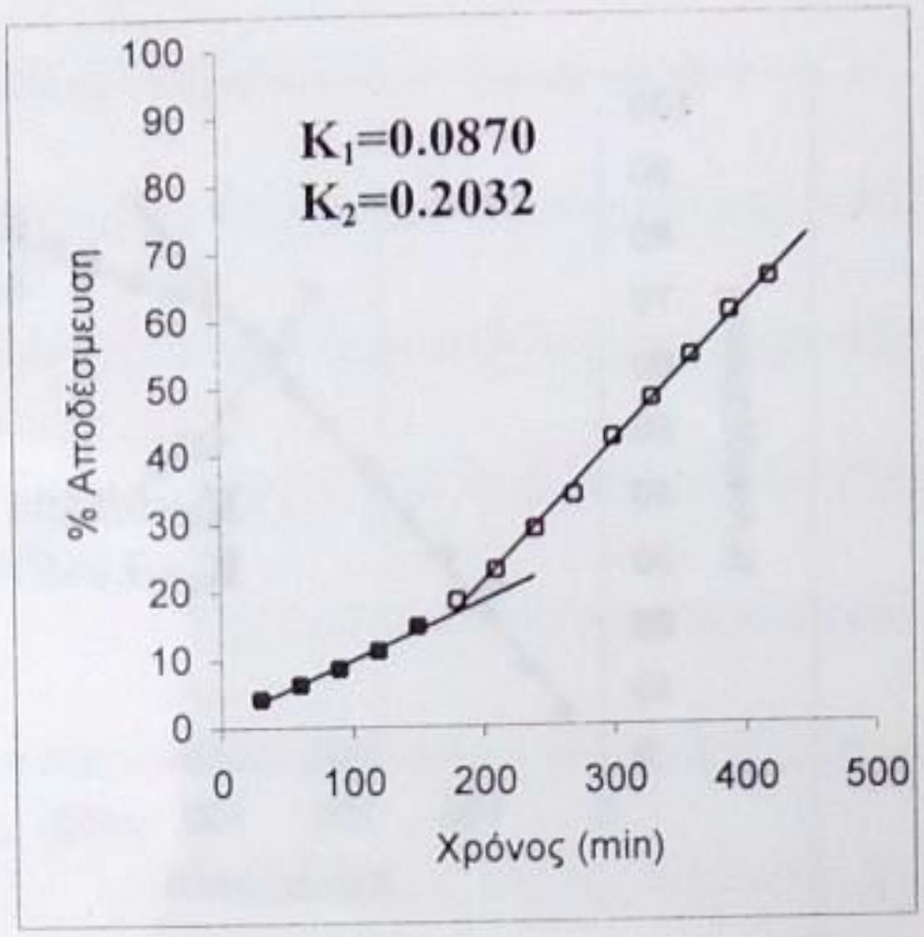
Παρατηρείται ακόμα ότι η διάρκεια της πρώτης φάσης στα δισκία της συνταγής 3PDX είναι μεγαλύτερη σε σχέση με όλα τα άλλα δισκία. Αυτό οφείλεται στο ότι στα δισκία αυτά, η αύξηση στο ρυθμό αποδέσμευσης ήταν αποτέλεσμα της διάσπασης των δισκίων σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Digitized by Birzeit University Library

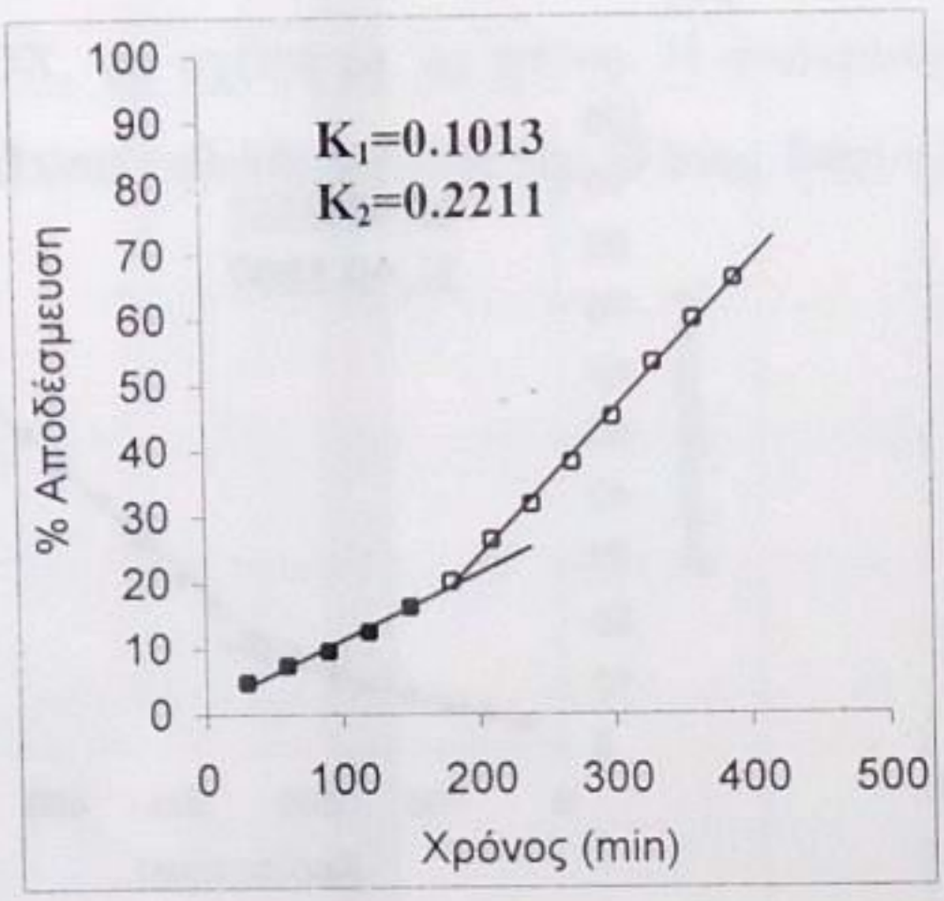
(A)



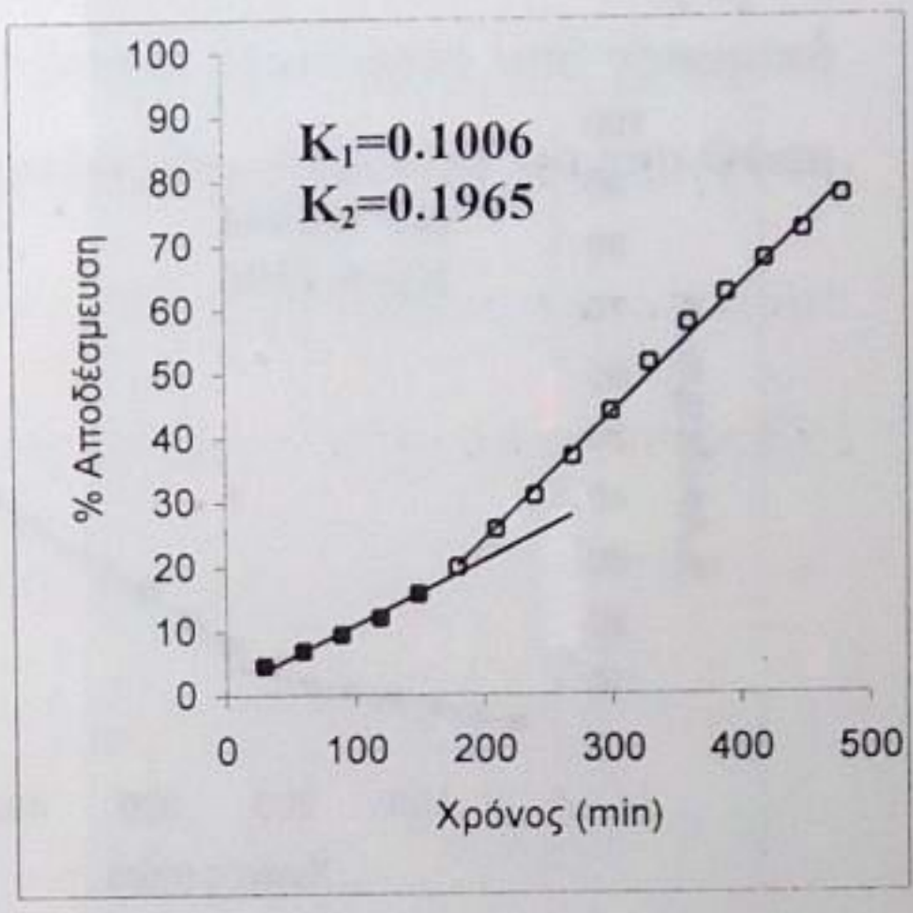
(B)



(Γ)



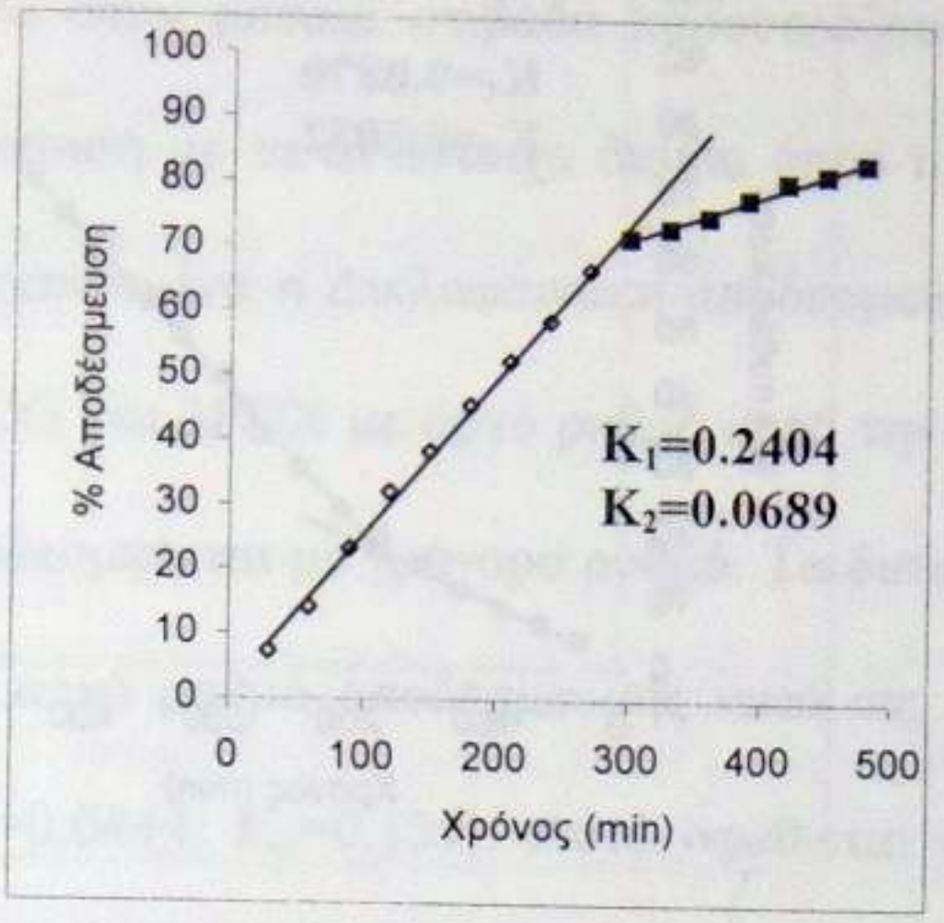
(Δ)



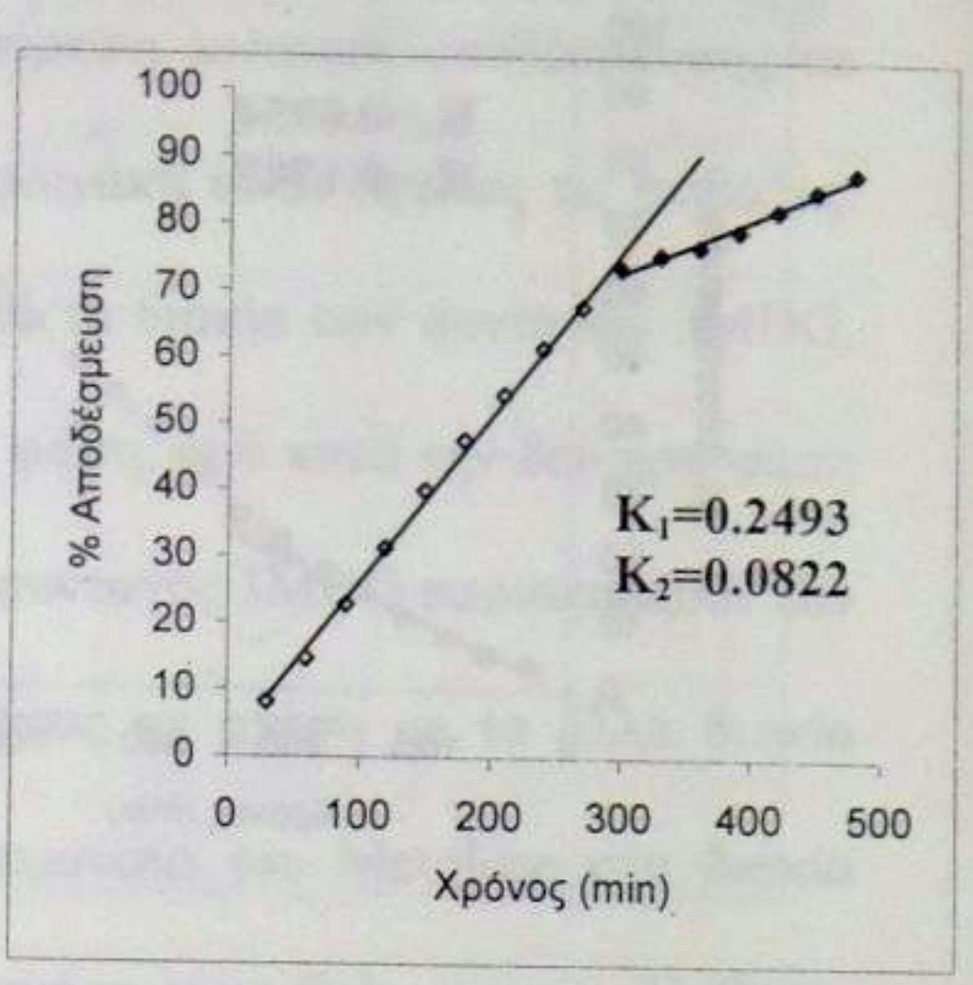
Σχήμα Γ.83 : Απεικονίσεις της %αποδέσμευσης της Φουροσεμίδης για τις συνταγές **Α) 3MGF, Β) 3PGF, Γ) 2MGF, Δ) 2PGF**, σε σχέση με το χρόνο. Η παράμετρος K_1 είναι η κλίση μετά από γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης της Φάσης 1και η παράμετρος K_2 αντίστοιχα για την Φάση 2.

Digitized by Birzeit University Library

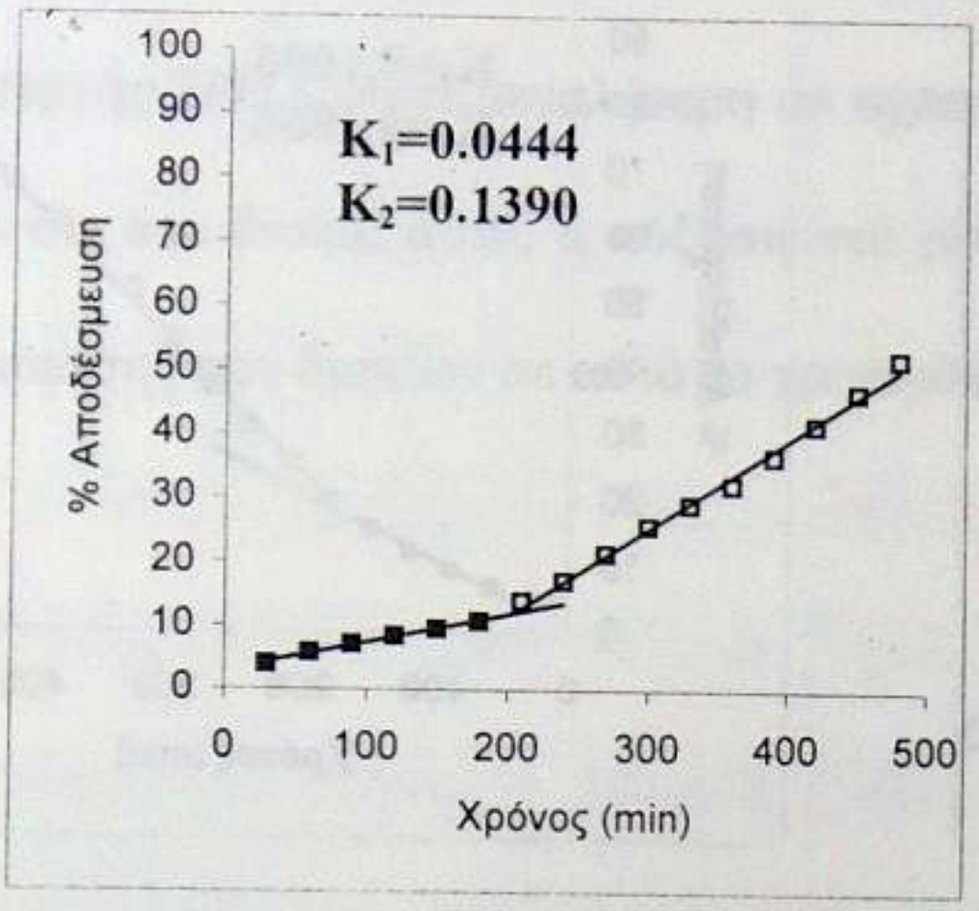
(A)



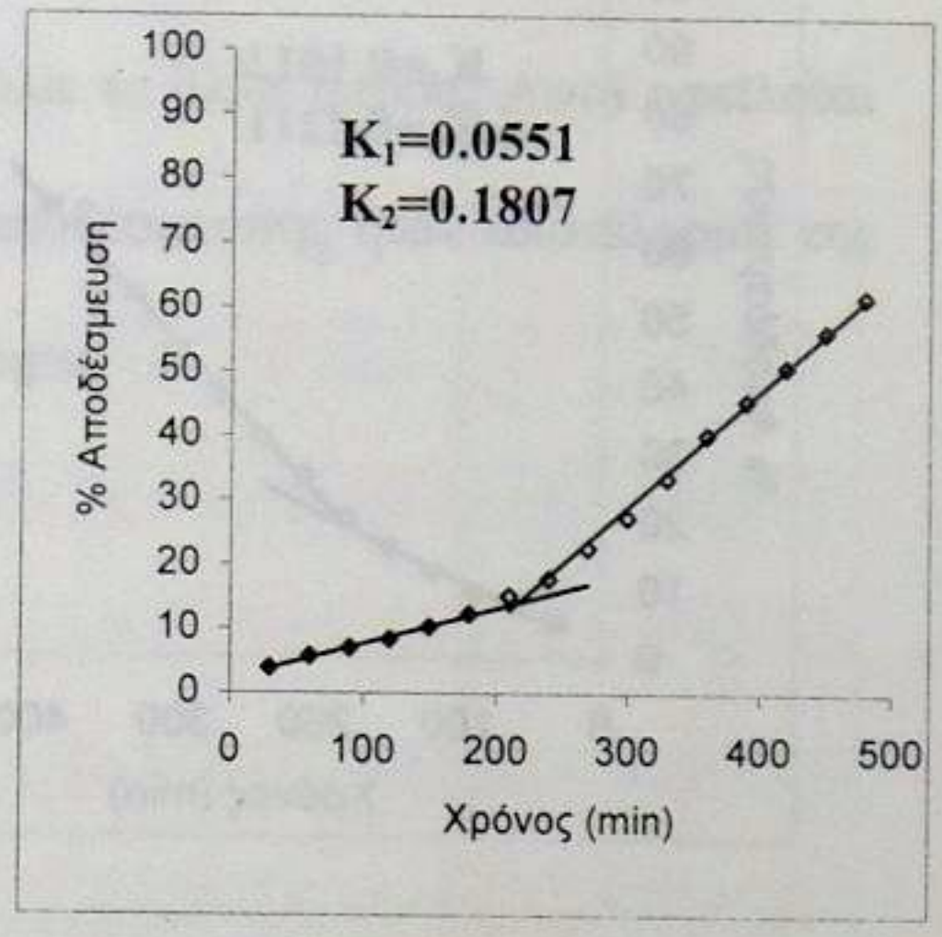
(B)



(Γ)

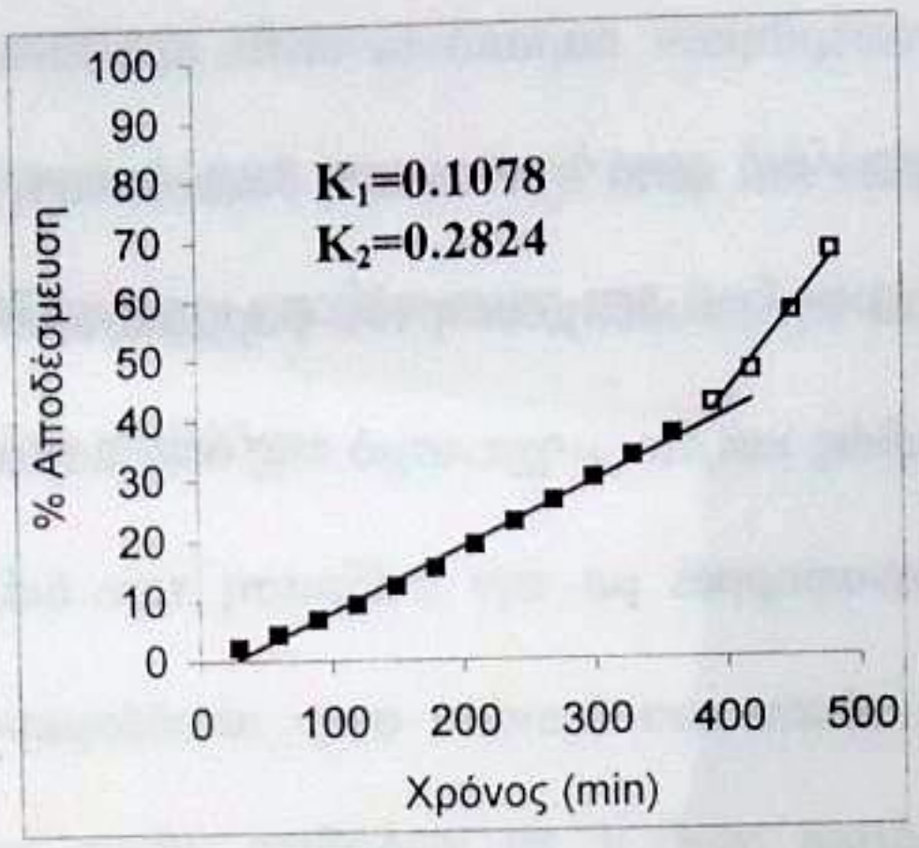


(Δ)



Σχήμα Γ.84 : Απεικονίσεις της %αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης για τις συνταγές A) 3MGD, B) 3PGD, Γ) 3MDG, Δ) 3PDG, σε σχέση με το χρόνο. Η παράμετρος K_1 είναι η κλίση μετά από γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης της Φάσης 1και η παράμετρος K_2 αντίστοιχα για την Φάση 2.

Digitized by Birzeit University Library



Σχήμα Γ.85 : Απεικόνιση της %αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης για την συνταγή 3PDX, σε σχέση με το χρόνο. Η παράμετρος K_1 είναι η κλίση μετά από γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης της Φάσης 1και η παράμετρος K_2 αντίστοιχα για την Φάση 2.

Digitized by Birzeit University Library

29.6. Συγκεντρωτικά δεδομένα συμπεριφοράς στην ελεγχόμενη αποδέσμευση

Από όσα αναφέρθηκαν παραπάνω είναι προφανές ότι οι φυσικοχημικές ιδιότητες των πολυμερών και κατά συνέπεια η διαφορετική διόγκωση και διάβρωση που παρουσιάζουν κατά την αποδέσμευση του φαρμάκου, επηρεάζουν την ποσότητα που αποδεσμεύεται καθώς και τον μηχανισμό της αποδέσμευσης. Παρακάτω γίνεται μία ανακεφαλαίωση αναφορικά με την επίδραση των διάφορων πολυμερών που μελετήθηκαν και του τύπου του δισκίου στην αποδέσμευση των δύο δραστικών ουσιών.

Α) Δικλοφαινάκη

1) Τα δισκία δύο και τριών στιβάδων με Gantrez αποδεσμεύουν την Δικλοφαινάκη με μηχανισμό ο οποίος ελέγχεται από την διαδικασία διάλυσης του πολυμερούς.

2) Τα δισκία δύο και τριών στιβάδων καθώς τα δισκία από μίγμα πολυμερών με Χ. Gum αποδεσμεύουν την Δικλοφαινάκη με ένα συνδυασμό των μηχανισμών διάχυσης και διάλυσης, αλλά με μεγαλύτερη συνεισφορά του μηχανισμού διάλυσης.

3) Αυξημένη συνεισφορά του μηχανισμού της διάλυσης στην αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης παρατηρείται από τα δισκία πολλαπλών στιβάδων με Polyox σε σχέση με τα δισκία με Metolose.

4) Η παρουσία του Gantrez στα δισκία τριών στιβάδων είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση της διφασικής αποδέσμευσης της Δικλοφαινάκης. Στα δισκία των συνταγών 3MGD και 3PGD ήταν Quick-Slow Release. Αντίθετα στα δισκία των συνταγών 3MDG και 3PDG ήταν Slow-Quick Release.

5) Μεγάλο ρυθμό αποδέσμευσης παρουσιάζουν τα δισκία της συνταγής MMGD λόγω της γρήγορης διάβρωσης της μήτρας. Αντίθετα τα δισκία της συνταγής

Digitized by Birzeit University Library

MPGD επιβραδύνουν σημαντικά την αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης λόγω της μεγάλης διόγκωσης της μήτρας.

6) Μεγαλύτερη συνεισφορά του μηχανισμού της διάλυσης παρατηρείται στα δισκία τριών στιβάδων στην αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία δύο στιβάδων.

Β) Φουροσεμίδη

1) τα δισκία δύο και τριών στιβάδων με X.Gum αποδεσμεύουν γενικά τη Φουροσεμίδη με ένα συνδυασμό των μηχανισμών διάχυσης και διάλυσης, αλλά με μεγαλύτερη συνεισφορά του μηχανισμού διάλυσης.
2) Αυξημένη συνεισφορά του μηχανισμού της διάλυσης στην αποδέσμευση της Φουροσεμίδης παρατηρείται από τα δισκία πολλαπλών στιβάδων με Polyox σε σχέση με τα δισκία με Metolose.
3) Η παρουσία του Gantrez στα δισκία δύο και τριών στιβάδων είχε σαν αποτέλεσμα την αποδέσμευση την Φουροσεμίδης με διφασική κινητική, η οποία ήταν της μορφής Slow-Quick Release.
4) Μεγαλύτερη συνεισφορά του μηχανισμού της διάλυσης παρατηρείται στα δισκία από μίγμα πολυμερών ακολουθεί στα δισκία δύο στιβάδων και τέλος στα δισκία τριών στιβάδων.
5) Η συνεισφορά του μηχανισμού της διάλυσης του πολυμερούς κατά την αποδέσμευση της Φουροσεμίδη είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με την περίπτωση αντίστοιχων δισκίων με Δικλοφαινάκη.

Digitized by Birzeit University Library

Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την μελέτη των χαρακτηριστικών των πολυμερών προκύπτει:

1) Η σειρά διόγκωσης που ακολουθούν τα δισκία πολυμερών κατά την ενυδάτωσή τους είναι Xanthan Gum > Polyox > Metolose > Gantrez.

2) Σε όλες τις περιπτώσεις τα δισκία εμφανίζουν μεγαλύτερη κατ'άξονα αύξηση, ειδικότερα τα δισκία Metolose εμφανίζουν το φαινόμενο εντονότερο.

3) Η παρουσία της Δικλοφαινάκης στα δισκία Metolose και Polyox έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της αύξησης των διαστάσεων των δισκίων.

4) Το πάχος της στιβάδας γέλης στα δισκία Metolose και Metolose με Δικλοφαινάκη παρουσιάζει αύξηση σ'όλη την διάρκεια του πειράματος. Επίσης στα δισκία Metolose με Δικλοφαινάκη εμφανίζεται καθαρά το μέτωπο διάχυσης και το πάχος του μετώπου αυτού αυξάνεται συνεχώς.

5) Στα δισκία Polyox το πάχος της στιβάδας γέλης αυξάνεται με πολύ γρήγορο ρυθμό με αποτέλεσμα μετά από 5 ώρες, ο υαλώδης πυρήνας του δισκίου εξαφανίζεται.Σε αντίθεση με τα Metolose το μέτωπο διάχυσης δεν ήταν σαφές.

6) Η σειρά διάβρωσης που ακολουθούν τα δισκία πολυμερών κατά την διάρκεια της ενυδάτωσή τους είναι Gantrez > Xanthan Gum > Polyox > Metolose.

7) Η παρουσία του X.Gum ή/και του Polyox στα δισκία πολλαπλών στιβάδων έχε σαν αποτέλεσμα την αυξημένη διόγκωση των δισκίων σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία με Gantrez ή/και Metolose.

8) Η παρουσία του Gantrez ή/και του Polyox στα δισκία πολλαπλών στιβάδων έχε σαν αποτέλεσμα την αυξημένη διάβρωση των δισκίων σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία με X.Gum ή/και Metolose.

Digitized by Birzeit University Library

9) Στα δισκία της συνταγής Gantrez / Polyox παρουσιάζουν πολύ μεγάλη διόγκωση και μικρή διάβρωση. Αντίθετα, τα δισκία της συνταγής Gantrez / Metolose παρουσιάζουν μικρή διόγκωση και μεγάλη διάβρωση.

10) Η διαλυτότητα της δραστικής ουσίας έχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της διόγκωσης και της διάβρωσης των δισκίων.

Από την μελέτη της αποδέσμευσης έχουμε να παρατηρήσουμε:

11) Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των πολυμερών που μελετήθηκαν και η σύσταση κάθε στιβάδας στα δισκία πολλαπλών στιβάδων επηρεάζουν την ποσότητα του φαρμάκου που αποδεσμεύεται καθώς και τον μηχανισμό αποδέσμευσης του. Το αποτέλεσμα αυτό προκύπτει από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων αποδέσμευσης όπου διαπιστώθηκε ότι :

Α) Τα δισκία πολλαπλών στιβάδων με Polyox ή/και Gantrez αποδεσμεύουν τις δύο δραστικές ουσίες ταχύτερα από ότι τα αντίστοιχα δισκία με Metolose ή/και Xanthan Gum.

Β) Όπως προκύπτει από την αξιολόγηση των μηχανισμών αποδέσμευσης στα δισκία πολλαπλών στιβάδων ο μηχανισμός διάβρωσης / διάλυσης υπερτερεί στα δισκία με Polyox σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία με Metolose.

Γ) Τα δισκία πολλαπλών στιβάδων με Gantrez αποδεσμεύουν την Δικλοφαινάκη με μηχανισμό ο οποίος επηρεάζεται από την διαδικασία διάλυσης του πολυμερούς. Αντίθετα, η αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης από τα αντίστοιχα δισκία με Xanthan Gum γίνεται σε συνδυασμό των μηχανισμών διάχυσης και διάλυσης, αλλά με μεγαλύτερη συνεισφορά του μηχανισμού διάλυσης.

Δ) Η παρουσία του Gantrez στα δισκία πολλαπλών στιβάδων έχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση της διφασικής κινητικής αποδέσμευσης. Η διφασική κινητική ήταν της μορφής Quick-Slow Release στα δισκία των συνταγών 3MGD και 3PGD. Αντίθετα

Digitized by Birzeit University Library

στα δισκία των συνταγών 3MDG, 3PDG, 3MGF, 3PGF, 2MGF και 2PGF η διφασική κινητική ήταν της μορφής Slow-Quick Release.

Ε) Τα δισκία από μίγμα πολυμερών που αποτελούνται από Metolose και Gantrez ή Polyox και Gantrez επιβραδύνουν σημαντικά την αποδέσμευση της Φουροσεμίδη ή της Δικλοφαινάκης σε σχέση με τα δισκία δύο η τριών στιβάδων που αποτελούνται από τα ίδια έκδοχα.

12) Τα δισκία τύπου μήτρας από το μίγμα Metolose / Gantrez με Δικλοφαινάκη παρουσιάζουν πολύ γρήγορο ρυθμό αποδέσμευσης λόγω της διάβρωσης της μήτρας. Αντίθετα τα δισκία από το μίγμα Polyox / Gantrez επιβραδύνουν σημαντικά την αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης λόγω της μεγάλης διόγκωσης της μήτρας.

13) Η αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης (σχετικά ευδιάλυτη) από όλα τα δισκία βρέθηκε να είναι μεγαλύτερη σε όλες τις περιπτώσεις σε σχέση με την Φουροσεμίδη (δυσδιάλυτη). Επίσης βρέθηκε ότι η συνεισφορά του μηχανισμού της διάλυσης στα δισκία με Φουροσεμίδη είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με την περίπτωση αντίστοιχων δισκίων με Δικλοφαινάκη.

14) Τα δισκία των συνταγών 3MDX, 3MDM και 3PDP επιβραδύνουν σημαντικά της αποδέσμευση της Δικλοφαινάκης και οποία ακολουθεί μηδενοταξική κινητική.

15) Με βάση τα αποτελέσματα της αποδέσμευσης των δύο δραστικών ουσιών από όλα τα δισκία που εξετάστηκαν καθώς και από την διερεύνησης του μηχανισμού της αποδέσμευσης διαπιστώθηκε ότι :

Α) Τα τέσσερα πολυμερή που εξετάστηκαν όταν χρησιμοποιηθούν σε στερεές Φ/Μ επιβραδύνουν την αποδέσμευση δυσδιάλυτων και ευδιάλυτων φαρμάκων. Το συμπέρασμα αυτό είναι πολύ σημαντικό αν συνεκτιμηθεί ότι τα πολυμερή αυτά έχουν καλή ροή, είναι απ'ευθείας συμπιεζόμενα και έχουν φθηνό κόστος και

Digitized by Birzeit University Library

Β) Η Παρασκευή δισκίων πολλαπλών στιβάδων από τα παραπάνω πολυμερή δίνει την δυνατότητα της τροποποίησης της κινητικής της αποδέσμευσης των δύο δραστικών ουσιών και καθιστά εφικτή την παρασκευή μορφών παρατεταμένης αποδέσμευσης με επιθυμητό ρυθμό αποδέσμευσης τροποποιώντας της αναλογίες των συστατικών. Με βάση τα παραπάνω κατέστη δυνατή η παρασκευή δισκίων στα οποία η αποδέσμευση τους εμφανίζεται μηδενοταξική, γεγονός που αποτελεί βασική προϋπόθεση για τον σχεδιασμό και παρασκευή των προϊόντων ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Επίσης σε ορισμένες από τις μορφές που παρασκευάστηκαν στα πλαίσια της μελέτης αυτής η κινητική της αποδέσμευσης ήταν διφασική είτε της μορφής Slow-Quick Release είτε της μορφής Quick-Slow Release.

Digitized by Birzeit University Library

Ε. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν παρασκευή και αξιολόγηση διάφορων τύπων δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης από πολυμερή υλικά. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν τέσσερα πολυμερή με διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες δηλαδή : Metolose 100.000SR-90SH, Polyox 7.10^6, Xanthan Gum και Gantrez AN-169. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν δύο φάρμακα διαφορετικής διαλυτότητας όπως : η Δικλοφαινάκη Νατριούχος (σχετικά ευδιάλυτη) και η Φουροσεμίδη (δυσδιάλυτη). Στο πρώτο μέρος της μελέτης πραγματοποιήθηκε μελέτη διόγκωσης και διάβρωσης δισκίων από αμιγές πολυμερές καθώς επίσης και δισκίων από πολυμερές με Δικλοφαινάκη. Στο δεύτερο μέρος παρασκευάστηκαν δισκία τριών στιβάδων, δύο στιβάδων και δισκία από μίγμα πολυμερών με δραστική ουσία. Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε μελέτη διόγκωσής και διάβρωσής τους. Επιπλέον πραγματοποιήθηκε διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο οι φυσικοχημικές ιδιότητες των παραπάνω πολυμερών επιδρούν στον ρυθμό και στον μηχανισμό της αποδέσμευσης των δύο δραστικών ουσιών.

Πιο συγκεκριμένα, στο πρώτο μέρος μελετήθηκαν τα χαρακτηριστικά διόγκωσης και διάβρωσης όπως η % αύξηση του βάρους των δισκίων, η % απώλεια βάρους των δισκίων και οι διαστάσεις των δισκίων με την χρήση του συστήματος ανάλυσης εικόνας (I.A.S.). Οι μελέτες αυτές αφορούσαν τόσο δισκία από καθαρό πολυμερές όσο και δισκία από μίγμα πολυμερούς με Δικλοφαινάκη. Επίσης μετρήθηκε η μετακίνηση των μετώπων διάβρωσης, διόγκωσης και διάχυσης καθώς και το πάχος της στιβάδας γέλης που σχηματίστηκε στα δισκία σε συνάρτηση με το χρόνο. Οι μελέτες αυτές αφορούσαν δισκία που παρασκευάστηκαν είτε από Metolose είτε από Polyox με ή χωρίς Δικλοφαινάκη.

Digitized by Birzeit University Library

Στο δεύτερο μέρος της μελέτης αυτής παρασκευάστηκαν τρεις τύποι δισκίων για κάθε δραστική ουσία. Ο πρώτος τύπος ήταν δισκία τριών στιβάδων, όπου η μεσαία στιβάδα ήταν από Metolose ή από Polyox, ενώ οι ακραίες στιβάδες ήταν από Gantrez ή από Xanthan Gum. Η παρουσία της δραστικής ουσίας ήταν σε όλες τις στιβάδες. Επίσης παρασκευάστηκαν δισκία τριών στιβάδων όπου η δραστική ουσία ήταν μόνο στην μεσαία στιβάδα. Ο δεύτερος τύπος δισκίων ήταν δισκία δύο στιβάδων όπου η πρώτη στιβάδα ήταν από Metolose ή από Polyox, ενώ η δεύτερη στιβάδα ήταν από Xanthan Gum ή από Gantrez. Η δραστική ουσία ήταν και στις δύο στιβάδες. Ο τρίτος τύπος δισκίων ήταν δισκία από μίγμα δύο πολυμερών με την δραστική ουσία. Τα δισκία που παρασκευάστηκαν από τα μίγματα των υλικών περιείχαν Metolose με Xanthan Gum ή Gantrez, ή Polyox με Xanthan Gum ή Gantrez.

Στα παραπάνω δισκία πραγματοποιήθηκε μελέτη της διόγκωσής και της διάβρωσής τους. Επιπρόσθετα μελετήθηκε η % αποδέσμευση των δύο δραστικών ουσιών από αυτά και εξετάστηκε η επίδραση των εν λόγω πολυμερών στο ρυθμό και στο μηχανισμό αποδέσμευσης των δύο δραστικών ουσιών. Τέλος, αξιολογήθηκε η κινητική της αποδέσμευσης από τα εν λόγω δισκία χρησιμοποιώντας διάφορα προταθέντα θεωρητικά πρότυπα. Η αξιολόγηση αυτή έγινε με την χρήση κατάλληλων στατιστικών κριτηρίων

στατιστικών κριτηρίων

Με βάση τα αποτελέσματα της αποδέσμευσης των δύο δραστικών ουσιών από όλα τα δισκία που εξετάστηκαν καθώς και από την διερεύνησης του μηχανισμού της αποδέσμευσης διαπιστώθηκε ότι :

Α) Τα τέσσερα πολυμερή που εξετάστηκαν όταν χρησιμοποιηθούν σε στερεές Φ/Μ επιβραδύνουν την αποδέσμευση δυσδιάλυτων και ευδιάλυτων φαρμάκων. Το

Digitized by Birzeit University Library

συμπέρασμα αυτό είναι πολύ σημαντικό αν συνεκτιμηθεί ότι τα πολυμερή αυτά έχουν καλή ροή, είναι απ'ευθείας συμπιεζόμενα και έχουν φθηνό κόστος και

Β) Η Παρασκευή δισκίων πολλαπλών στιβάδων από τα παραπάνω πολυμερή δίνει την δυνατότητα της τροποποίησης της κινητικής της αποδέσμευσης των δύο δραστικών ουσιών και καθιστά εφικτή την παρασκευή μορφών παρατεταμένης αποδέσμευσης με επιθυμητό ρυθμό αποδέσμευσης τροποποιώντας της αναλογίες των συστατικών. Με βάση τα παραπάνω κατέστη δυνατή η παρασκευή δισκίων στα οποία η αποδέσμευση τους εμφανίζεται μηδενοταξική, γεγονός που αποτελεί βασική προϋπόθεση για τον σχεδιασμό και Παρασκευή των προϊόντων ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Επίσης σε ορισμένες από τις μορφές που παρασκευάστηκαν στα πλαίσια της μελέτης αυτής η κινητική της αποδέσμευσης ήταν διφασική είτε της μορφής Slow-Quick Release είτε της μορφής Quick-Slow Release.

Digitized by Birzeit University Library

E. SUMMARY

The scope of the present study was the formulation and evaluation of different types of controlled release matrices made of polymers. For this purpose, we studied four types of polymers, each one having different physicochemical properties, Metolose 100.000 SR-90 SH, Polyox 7.10^6, Xanthan Gum and Gantrez AN-169. We also used two drugs with different water solubilities : Diclofenac Sodium (relatively soluble) and Furosemide (insoluble). During the first part of this study, we carried out swelling and erosion studies of tablets composed of pure polymer and a mixture of polymers with Diclofenac. In the second part, we prepared and carried out similar studies with three layer-tablets, two layer-tablets and tablets from polymers mixtures containing both drugs. Furthermore, we examined the physicochemical properties of the above mentioned polymers, in order to explore the effect of matrix composition on both the release rate and mechanism of release of the two drugs.

Morespecifically, during the first part of the study the following swelling and erosion characteristics were examined : the % of increase in tablet weight, the % decrease in tablet weight and the tablets dimensions using the Image Analysis System. Subsequently, the movement of the swelling erosion and diffusion fronts was monitored as well as the thickness of the gel layer formed around the matrix tablets during the experiment. The latter were studied with Metolose and Polyox tablets, unloaded or loaded with Diclofenac.

During the second part of the study we prepared three types of tablets for each drug. The first type was a three layer-tablet, where the middle layer was composed of Metolose or Polyox and the others two layers were composed of

Digitized by Birzeit University Library

Gantrez or Xanthan Gum. Generally, the drug was present in every layer, whereas three layer-tablets containing the drug only in the middle layer, were also prepared.

The second type of tablets was a two layer-tablet where the first layer was composed of Metolose or Polyox, whereas the second layer consisted of Xanthan Gum or Gantrez. In that case, the drug was present in both of the layers.

The third type of tablet was a matrix composed of a mixture of two polymers and the drug. The tablets we prepared using a mixture of Metolose with Xanthan Gum or Gantrez as well as from mixture of Polyox with Xanthan Gum or Gantrez.

In addition the swelling and erosiontests with these tablets, the release of the two drugs from the tablets was studied as well as the effect of the above polymers on the rate and the mechanism of drug release. In order to determine the mechanism of drug release from different matrices, fitting of the obtained experimental data was performed with a number of theoretical models. The optimal fit was determined based on appropriate statistical criteria.

From the results of the study the following conclusions were drawn :

A) The four polymers examined when incorporated into the solid oral dosage forms, retarded the release of both drugs with varying solubility. This fact is important taking into consideration that these polymers present good flow, can be directly compressed and have a low cost.

B) The preparation of multi-layer tablets from the above polymers allows the ajustment of the release kinetics of the two drugs and the preparation of extended release dosage forms with desirable release rate i.e. with Zero-order

Digitized by Birzeit University Library

release characteristics. On the other hand, the preparation of Slow-Quick Release or Quick-Slow Release tablets with biphasic release kinetics can be achieved.

Digitized by Birzeit University Library

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1) M. I. Εφεντάκης, "Νεώτερα φαρμακευτικά συστήματα", Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα φαρμακευτικής, 1989, p. 34.

2) N. Angelova and D. Hunkeler, "Rationalizing the design of polymeric biomaterials", Trends in Biotechnology, 1999, Vol.17, Issue 10, p.409-421.

3) E. B. Ballard, "An overview of prolonged action dosage forms", "Sustained and controlled release Drug Delivery System", J. R. Robinson, ed. Marcel Dekker Inc., New York, 1978, p. 1-14.

4) N. X. Χατζηχρηστίδης, "Σημειώσεις χημείας πολυμερών", Αθήνα 1989.

5) Τ. Παπαναστασίου, "Επιστήμη και τεχνολογία πολυμερών", Θες/νίκη, 1993.

6) Α. Ντόντος, "Συνθετικά μακρομόρια", Πάτρα, 1993.

7) J. Heller, "Controlled Drug Delivery–Fundamentals and applications", Edited by J. R. Robinson and V. H. Lee, ed. Marcel Dekker. Inc., N.Y. and Basel, 1987, Vol. 29, p. 165.

8) B. Grander, R. Gurny, N. E. Doelker and N. A. Peppas, Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater.,12, p. 23, 1985.

9) G. Ping, W. S. Jhon, R. N. Phillip, T. Ropert J., N. L. Stemm and K. C. Sung., J. Pharm. Sci., Vol. 85, No. 7, July 1996.

10) H. Akbari, A. D'Emanuele and D. Attwood, Pharm. Dev. Technol, 3 (2), p. 251-259, 1998.

11) Δ. Φ. Σταματιάλη, " Μελέτη της επίδραση του είδος των αιθερικά παραρώγων κυτταρίνης επι της αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσίων από δισκία υδρόφυλης μήτρας", Διδακτορική διατριβή, Αθήνα 1995.

Digitized by Birzeit University Library

12) Donald L. Wise, ''Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology'', ''Drug Release from Swelling-Controlled Systems'', Marcel Dekker Inc., New York,2000, p. 183-209.

13) M. I. Εφεντάκης, "Νεώτερα φαρμακευτικά συστήματα", Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Φαρμακευτικής, 1989, p. 37.

14) J. Heller, "Controlled Drug Delivery–Fundamentals and applications", Edited by J. R. Robinson and V. H. Lee, ed. Marcel Dekker. Inc., N.Y. and Basel, 1987, Vol. 29, p. 166-169.

15) A. Gopferich, Eur. J. Pharm. Biopharm., 42 (1), p. 1-11, 1996.

16) "Hydrogels in Medicine and pharmacy", Edited by N. A. Peppas, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1986, Vol. II, p. 104.

17) Σ. Μαλαματάρης, "Τεχνολογία στερρών φαρμακευτικών μορφών", Θεσ/νίκη 1987.

18) J. L. Ford, M. H. Rubinstein, F. Mc Caul, J. E. Hogan and P. J. Edgar, Int. J. Pharm., 40 (1987), p. 223-234.

19) S. H. Gehrke and P. I. Lee, " Hydrogels for Drug Delivery Systems" P. Tyle, ed. Marcel Dekker Inc., New York, 1990, p.3 33-392.

20) D. W. Woodford and D. S. T. Hsieh, " Gels for Drug Delivery", D. S. T. Hsieh, CRC Press Inc., Florida, 1988, Vol. II, p. 41-60.

21) M. I .Εφεντάκης, "Νεώτερα φαρμακευτικά συστήματα", Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα φαρμακευτικής, 1989, p. 46.

22) Δ. Μ. Ρέκκας, "Μαθήματα σχεδιασμού φαρμακοτεχνικών μορφών", Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Φαρμακευτικής, 1992, p. I-1-2.

23) Μ. Ι. Εφεντάκης, "Δισκία", "Φαρμακευτικής Τεχνολογίας Των Στερεών Μορφών", Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Φαρμακευτικής, 2001, p. 8-107.

Digitized by Birzeit University Library

24) Γ. Θ. Παπαϊωάννου, "Μαθήματα φαρμακευτικής φυσικής και φαρμακοτεχνίας", Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Φαρμακευτικής, 1993, p. 204-205.

25) L. Lachman, H. A. Lieberan and J. L. Kanig, "The theory and practice of industrial pharmacy", Third edition, Lea and Febiger, 1986, Philadelphia, p. 293-344.

26) "Extended Release Dosage Forms", L. Krowczgkshi, ed. CRC Press Inc., Florida, 1987, p. 1-18.

27) "Βιοφαρμακευτική", Π. Μαχαίρας, Χ. Ρέππας, Αθήνα, 1992, p. 98-100.

28) "Treatise on Controlled Drug Delivery" edited by Agis Kydoneus, ed. Marcel Dekker Inc., 1992, p. 284-303.

29) K. V. Ranga Rao and K. Padmalatha Devi, review articles, Int. J. Pharm., 48 (1988), p. 1-13.

30) "Design and Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery Systems: in Controlled Drug Delivery", Fundamentals and Application. 2nd ed., Edited by J. R .Robinson and V. H. L. Lee, ed. Marcel Dekker Inc., New York, p. 373, 1987.

31) "Methods to Achieve Sustain Drug Delivery", "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", J. R. Robinson, V. H. L. Lee, Marcel Dekker Inc., New York, p. 123-207.

32) M. I. Εφεντάκης, "Νεώτερα φαρμακευτικά συστήματα", Αθήνα, 1989, p. 6-9.

33) Σ. Μαλαματάρης, "Φαρμακοτεχνικές μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης χορηγούμεϊνης από το στόμα", Θεσ/νίκη, 1987, p. 185-187.

34) M. I. Εφεντάκης, "Νεώτερα Φ.Ε.", Αθηνά, 1989, p.51-55.

35) "Use of polymers in controlled release of active agent", "Controlled drug delivery fundamentals and applications", J. R. Robinson, V. H. L. Lee, ed. Marcel Dekker Inc., New York, p. 179-212.

36) Θ. Ν. Σκουλικίδης, "Φυσικοχημεία", Αθήνα, 1991.

Digitized by Birzeit University Library

37) B. Grander, R. Gurny, and E. Doelher, Pharm. Acta. Helv., 1986, p. 130-134.

38) "Theory of mass transfer", "controlled drug delivery fundamentals and applications", J. R. Robinson and V. H. Lee, ed. Marcel Dekker Inc., New York and Basel, 1987, p .96-138.

39) "Oral Controlled Release Delivery", "Treatise on Controlled Drug Delivery", Agis Hydonieus, ed. Marcel Dekker Inc., New York. Basel. Honghong, 1991, p. 255-314.

40) P. I .Lee, J. Contr. Rel., 2,(1985), p.277-288.

41) J. E. Mockel, B. C. Lippold, Pharm. Res., 10, (1993), p.1066-1070.

42) " Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals. Optimization. Applications." A. Kydoneus, ed. Marcel Dekker Inc., 1992, New York. p. 199-224.

43) "Hydrogels in medicine and pharmacy", edited by N. A. Peppas, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1987, Vol. III, p. 109-134.

44) G. W. Raymond Davidson III and N. A. Peppas, J. Contr. Rel., 3, 259, 1986.

45) M. Vlachou, N. H. Choulis, A. G. Andreopoulos and M. Efentakis, J. Biomat. Appl., Vol. 10-January 1996, p. 217-229.

46) T. Tanaka, Gels, "Encyclopedia of polymer Science and Engineering", H. F. Mark, N. M. Bikales, C. Overberger, C. Menges, 2nd Edition, Vol. 7, John Wiley and Sons, 1989, p. 514-531.

47) P. Colombo, U. Conte, A. Gazzaniga, L. Maggi, M. E. Sangalli, N. A. Peppas and A. La Manna, Int.J.Pharm., 63 (1990), p. 43-48.

48) P. Colombo, "Controlled release formulations for administration: compounding and release mechanisms", Symposium, April 14, 1997, Αθήνα.

49) W. I. Higuchi, J. Pharm. Sci., 51 (1962), p 802-804.

50) T. Higuchi, J. Pharm. Sci., 52 (1963), p. 1145-1149.

Digitized by Birzeit University Library

51) H. Lapidus and N. G. Lordi, J. Pharm. Sci., 55 (1966), p. 840-843.

52) H. Lapidus and N. G. Lordi, J. Pharm. Sci., 57 (1968), p. 1292-1301.

53) J. L. Ford, M .H. Rubinstein, F. Mac Caul, J. E. Hogan and P. J. Edgar, Int.J. Pharm., 40 (1987), p. 223-234.

54) "Βιοφαρμακευτική", Π. Μαχαίρας, Χ. Ρέππας, Αθήνα, 1992, p. 98-102.

55) J. L. Salomon, E. Doelker and P. Buri, Pharm. Acta. Helv., 54 (1979), p. 82-85.

56) J. L. Salomon, P. Vuagnat, E. Doelker and P. Buri, Pharm. Acta. Helv, 54 (1979), p. 86-89.

57) S. Ojantahanen, Acta. Pharm. Fennica., 101 (1992), p.119-126.

58) M. T. M. Bosca, J. O. Hinojosa, M. D. C. Claramonte and I. I. Salem, Drug. Dev. Ind. Pharm., 22 (7), p. 595-601, (1996).

59) A. Sood, R. Panchagnula, Int. J. Pharm., 175 (1998), p. 95-107.

60) P. Burl and E. Doelker, Pharm. Acta. helv., 55 (1980), p. 189-197.

61) W. D. Linder, J. E. Mochel and B. C. Lippold, Pharmazie, 51 (1996) 5, p. 263-272.

62) A. Sood and R.Panchagnula, S.T.P. Pharm. Sci ., 9 (2), p. 157-168, 1999.

63) M. Bamba, F. Puisieux, J. P. Marty and J. T. Carstensen, Int. J. Pharm., 2 (1979), p. 307-315.

64) A. L. Wan Po, L. P. Wong and C. A. Gilligan, Int. J. Pharm., 66 (1990), p.111-130.

65) J. Wanger, J. Pharm. Sci., 10, 1253, 1969.

66) T. Gren, G. Bjerre, O. Camber and G. Ragnarsson, Int. J. Pharm., 141 (1996), p. 53-62.

67) A. Urtti, M. Juslin and O. Miinalainen, Int.J. Pharm., 25 (1985), p.165-178.

68) P. L. Ritger and N. A. Peppas, J. Contr. Rel., 5 (1987), p. 23-36.

Digitized by Birzeit University Library

69) P. L. Ritger and N. A. Peppas, J. Contr. Rel., 5 (1987), p .37-42.

70) P. L. Ritger and N. A. Peppas, J. Contr. Rel., 5 (1987), p. 37-42.

71) P. Catellani, G.Vaona, P. Plazzi and P. Colombo, Acta. Pharm. Technol., 34 (1), p. 38-41, (1988).

72) J. E. Mochel and B. C. Lippold, Pharm. Research, Vol. 10, No. 7, 1993.

73) Διδακτορική διατριβή, Ε. Ι. Παπαδημητρίου, p. 59, Αθήνα, 1993.

74) N. A. Peppas, Pharm. Acta. Helv,60 (1985), p.110-111.

75) G. W. Sinclair and N. A. Peppas, J. Membr. Sci., 17 (1989), p. 329-331.

76) R. R. Burnette, J. R. Robinson and V. H. Lee, V. H. eds, ed. Marcel Dekker Inc., New York and Basel, 1987, p. 96-138.

77) N. A. Peppas and J. J. Sahlin, Int. J. Pharm., 57 (1989), p. 169-172.

78) P .J. Cox, H. A. Khan, D. L. Munday and J. Sujja-areevath, Int. J. Pharm., 193 (1999), p. 73-84.

79) R. S. Harland, A. Gazzaniga, M. E. Sangalli, P. Colombo and N. A. Peppas, Pharm. Res., 5 (1988), p. 488-494.

80) J. L. Ford, K. Mitchell, P. Rowe, D. J. Amstrong, P. N. C. Elliott, C. Rostron and J. E. Hogan, Int. J. Pharm., 71 (1991), p. 95-104.

81) P. I. Lee, J. Membr. Sci., 7 (1980), p. 255-275.

82) P. Colombo, A. Gazzaniga, U. Conte, E. M. Sangali and A. La Manna, Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater., 14 (1987), p. 83-84.

83) P. Colombo, A. Gazzaniga, C. Caramella, U. Conte and A. La Manna, Acta. Pharm. Technol., 33 (1987), p. 15-20.

84) R. S. Harland, A. Gazzaniga, E. M. Sangalli, P. Colombo and N. A. Peppas, Pharm.Res., 5 (1988), p. 488-494.

Digitized by Birzeit University Library

85) M. Kopcha, K. J. Tojo and N. G. Lordi, J. Pharm. Pharmacol., 42 (1990), p. 745-751.

86) N. M. Franson and N. A. Peppas, Applied Polymer Science, Vol. 28 (1983), p. 1299-1310.

87) "Epodible Systems". "Treatise on Controlled Drug Delivery" edited by A. Hydonieus, ed. Marcel Dekker, Inc., New York 1992, p. 199-224.

88) H. Akbari, A. D'Emanuele and D. Attwood, Pharm Dev. Technol., 3 (2), 1998, p. 251-259.

89) R. S. Harland, A. Gazzaniga, M. E. Sangali, P. Colombo and N. A. Peppas, Pharm. Research, 5 (1988), p. 488-494.

90) P. Colombo, A. Gazzaniga, C. Caramella, U. Conte, A. La Manna, Acta. Pharm. Technol. (1987), 33, p. 15-20.

91) R. Konrad, A. Christ, G. Zessin, U. Cobet, Int. J. Pharm. 163, (1998),p. 123-131.

92) A. R. Rajabi-Siahboomi, R. W. Bowtell, P. Mansfield, A. Henderson, M. C. Davies, C. D. Melia, J. Contr. Rel., 31 (1994), p. 121-128

93) M. Shapiro, M. A. Jarema, S. Gravina, J. Contr. Rel., 38 (1996) p. 123-127.

94) C. Ferrero, A. Munoz-Ruiz, M. R. Jimenez-Castellanos, Int. J. Pharm., 202 (2000), p. 21-28.

95) K. C. Sung, P. R. Nixon, J. W. Skoug, T. Robert Ju, P. Gao, E. M. Topp, M. V. Patel, Int. J. Pharm., 142 (1996), p. 53-60.

96) P. I. Lee and N. A. Peppas, J. Contr. Rel., 6 (1981), p. 207-215.

97) P. I. Lee and C. Kim, J. Contr. Rel., 16 (1991), p. 229-236.

98) R. Bettini, N. A. Peppas and P. Colombo, Int'. I. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater., 25 (1998), p. 26-37.

Digitized by Birzeit University Library

99) P. Colombo, R. Bettini, G. Massimo, P. L. Gatellani, P. Santiand, N. A. Peppas, J. Pharm. Sci., Vol. 84, No. 8 (August 1995), p. 991-997.

100) W. A. Ritschel, Drug. Dev. Ind. Pharm., 15 (1989), p. 1073-1103.

101) A. C. Shah, N. J. Britten, L. S. Olanoff and J. N. Badalamenti, J. Contr. Rel., 9 (1989), p. 169-175.

102) B. C. Lippold and J. E. Mockel, Acta. Pharm. Technol., 36 (1990), p. 97-98.

103) U. Conte, P. Colombo, A. La Manna, A. Gazzaniga, M. E. Sangalli and P. Giunchedi, Drug Dev. Ind. Pharm., 15 (1989), p. 2583-2596.

104) A. Gazzaninga, M. E. Sangalli, U. Conte, C. Caramella, P. Colombo and A. La Manna, Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater., 15 (1988), p. 464-465.

105) P. Colombo, U. Conte, A. Gazzaninga, L. Maggi, M. E. Sangalli, N. A. Peppas and A. La Manna, Int. J. Pharm., 63 (1990), p. 43-48.

106) P. Colombo, P .L. Catellani, N. A. Peppas, L. Maggi and U. Conte, Int. J. Pharm., 88 (1992), p. 99-109.

107) L. C. Feely and S. S. Davis, Int. J. Pharm., 41 (1988), p. 83-90.

108) H. Hashim and A. Li Wan Po, Int. J. Pharm., 35 (1987), p. 201-209.

109) R. W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri and N. A. Peppas, J. Pharm. Sci., 72 (1983), p. 1189-1191.

110) M. E. Sangali, P. Giunchedi, A. Gazzaniga and U. Conte, 6th Int. Conf. Pharm. Techn., 1992, Vol. II, p. 93-101.

111) K. Ventouras and P. Buri, Pharm. Acta. Helv., 53 (1978), p. 314-320.

112) A. M. Delargy, P. Timmins, C. Minchom and J. R. Howard, Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater., 16 (1989), p. 189-190.

113) A. M. Delargy, P. Timmins, C. Minchom and J. R. Howard, Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater., 17 (1990), p. 275-276.

Digitized by Birzeit University Library

114) A. Morani and I. G. Sellassine, Drug Dev. Pharm., 21 (12), p. 1411-1428, (1995).

115) Cherng-ju Kim, Drug Dev. Ind. Pharm., 24 (7), p. 645-651, (1998).

116) S. K. El-Arini and H. Leuenberger, Int. J. Pharm., 121 (1995), p. 141-148.

117) T. Gren, C. Bjerre, O. Camber and G. Ragharsson, Int. J. Pharm, 141 (1996), p. 53-62.

118) J. L. Gomez-Amoza, B. Hernandez, M. Landin, B. Perez-Marcos, C. Souto, A. Concheiro and R. Martinez-Pacheco, Eur. J. Pharm. Biopharm., 37 (1991), p. 142-146.

119) "Multi-Layer tablets as Drug Delivery Devices", U. Conte and L. Maggi, Pharm. Technol. Eur., February 1998.

120) N. Chidambaram, W. Porter, K. Flood and Y. Qiu, J. Contr. Rel., 52 (1998), p. 149-158.

121) U. Conte, L. Maggi, P. Colombo and A. La Manna, J. Contr. Rel., 26 (1993), p. 39-47.

122) L. S. Shenouda, K. A. Adams and M. A. Zoglio, Int. J. Pharm., 61 (1990), p. 127-134.

123) J. L. Salomon, E. Doelker and P. Buri, Pharm. Ind., 41 (1979), p. 799-802.

124) B. C. Lippold and J. E. Mockel, Acta. Pharm. Technol., 36 (1990), p. 97-98.

125) J. T. Fell and E. Efentakis, Int. J. Pharm., 4 (1979), p. 153-157.

126) D. A. Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfk., 5 (1984), p. 1-9.

127) R. V. Ranga and K. P. Devi, Int. J. Pharm., 48 (1988), p. 1-13.

128) J. L. Gomez-Amoza, B. Hernandez, M. Landin, B. Perez-Marcos, C. Souto, A. Concheiro and R. Martinez-Pacheco, Eur. J. Pharm. Biopharm., 37 (1991), p. 142-146.

Digitized by Birzeit University Library

129) S. K. Baveja, K. V. Ranga Rao and K. Padmalatha Devi, Int. J. Pharm., 39 (1987), p. 39-45.

130) C. G. Wilson, N. Washington, J. L. Greaves, F. Kamali, J. A. Rees, A. K. Sempik and J. F. Lampard, Int. J. Pharm., 50 (1989), p. 155-161.

131) K. Mitchell, T. Sogo, J. Ford, D. Amstrong, P. Elliot, C. Rostron and J. Hogan, J. Pharm. Pharmacol., 42 (1990), p. 124P.

132) M. Nakano, N. Ohmori, A. Ogata, K. Sugimoto, Y. Tobino, R. Iwaoku and K. Juni, J. Pharm. Sci., 72 (1983), p. 378-380.

133) J. C. Bain, D. Ganderton and M. C. Solomon, J. Pharm. Pharmacol., 43 (1991), p. 27P.

134) J. L. Ford, M. H. Rubinstein and J. E. Hogan, Int. J. Pharm., 24 (1985), p. 327-338.

135) J. L. Ford, M. H. Rubinstein and J. E. Hogan, J. Pharm. Pharmacol., 37 (1985), p. 33P.

136) Y. Capan, Drug Dev. Ind. Pharm., 15 (1989), p. 927-956.

137) J. E. Hogan, Drug Dev. Ind. Pharm., 15 (1989), p. 975-999.

138) J. L. Ford, M. H. Rubinstein and J. E. Hogan, Int. J. Pharm., 24 (1985), p. 339-350.

139) "Formulating for Controlled Release with METHOCEL Cellulose Ethers", Colorcon, Technical Information Bulletin, p. 6-8.

140) R. T. Foister, J. Colloids and Interface Sci., No. 1 (1990), p. 266-282.

141) B. Huet de Barochez, J. S. Julien, F. Lapeyre, S. Horvath and A. Cuine, Drug Dev. Ind. Pharm., 15 (1989), p. 2197-2212.

142) "Handbook of Pharmaceutical Excipients" published by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain, The

Digitized by Birzeit University Library

Pharmaceutical Press U.S.A., 1986, p. 45-48, 113-115, 134-137, 138-140 and 181-183.

143) U.S.P, Hydroxypropyl Methylcellulose, "Metolose SR", Sustained Release Agent for Matrix System, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Cellulose Departement, Asahi-Tokai Building.

144) A. Ahuja, R. K. Khar and J. Ali, Drug Dev. Ind. Pharm., 23 (5), 1997, p. 489-515.

145) "Water soluble Polymers for Pharmaceutical", Technical information, Union Carbide Chemicals and Plastics Comp. Inc.

146) L. W. Cheon, P. W. S.Heng and L. F. Wong, Pharm. Res., Vol. 9, No. 11, 1992.

147) "Poly(Ethylene Oxide) and Related Hydrogels", "Hydrogels in Medicine and Pharmacy", edited by N.A. Peppas, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1987, Vol. II, p. 95-113.

148) C. J. Kim, J. Pharm. Sci., 84 (1995), p. 303-306. Xanthan and some others Biosynthetic Gums.

149) S. A. Frangou, E. R. Morris, D. A. Rees, R. K. Richardson and S. B. Ross-Murphy, J. Polym. Sci.(Letters), 20 (1982), p. 531.

150) M. M. Talukdar and R. Kinget, Int. J. Pharm., 120 (1995), p. 63-72.

151) W. Dhopeskwarkar and J. L. Zatz, Drug Devel. Ind. Pharm., 19 (9), 1993, p. 999-1017.

152) M. M. Talukdar, A. Michoel, P. Rombaut and R. Kinget, Int. J. Pharm., 129 (1996), p. 233-241.

153) M. M. Talukdar and J. P. Vercammen, Drug Devel. Ind. Pharm., 19 (9), 1993, p. 1037-1046.

Digitized by Birzeit University Library

154) J. D. Ntawukulilyayo, C. Vervaet, J. P. Remon, J. P. Görtz and J. A. Berlo, Int. J. Pharm., 139 (1996), p. 79-85.

155) J. Sujja-Areevath, D. L. Munday, P. J. Cox and K. A. Khan, Int. J. Pharm., 139 (1996), p. 53-62.

156) S. H.Chang and E. L. Parrott, Drug Devel. Ind. Pharm, 17 (2), 1991, p. 201-213

157) J. L. N. Recuero, M. P. B. Papantonakis and J. L. L. Garcia ,S.T.P. Pharma. Sci., 1 (5), p. 313-317,1991.

158) A. Urtti, Int. J. Pharm.,26(1985), p. 45-55

159) U. Finne, V. Vaisanen and A. Urtti, Int. J. Pharm.,65(1990), p. 19-27.

160) U. Finne, K. Kyyronen and A. Urtti, J. Contr. Rel., 10(1989), p. 189-194.

161) Sodium Diclofenac Monograph, European Pharmacopoeia, Eyr. Ph. 2 (1002)

162) Sodium Diclofenac, Rx Monographs.

163) Sodium Diclofenac, Εθνικό Συνταγολόγιο, 1997.

164) Sodium Diclofenac, Martindale–The Extra Pharmacopoeia (Thirst First Edition).

165) Φαρμακολογία, Richard A. Harvey–Pamela C. Champe, (1995).

166) Δ. Μ. Ρέκκας "Μαθήματα Σχεδιασμού Φαρμακοτεχνικών Μορφών", Αθήνα (1992).

167)"The United States Pharmacopoeia, USP XX, NF XV", p.1100.

168) "Martindale, The Extra Pharmacopoeia", 29th Edition, Reynold, E. F. ed., The Pharmaceutical Press, London, 1989, p. 12-13 and 22-24.

169) M.I.Εφεντάκη "Φαρμακευτική Τεχνολογία Των Στερεών Μορφών ", p.52.

170) I.W.James, "Pharmaceutical Performulation : The Physicochemical Properties of Drug Substances", Hllis Horwood Limited, New York, p. 209-215.

171) P.P.Sanghri, C.C. Collins and A.J. Shukla, Pharm. Res., vol. 10, No. 11, 1993.

172) http : // www. Isp-pharma. com /library (gantrez / index. html).

Digitized by Birzeit University Library

173) D. L. Munday and P. J. Cox, Int. J. Pharm., 203 (2000), p. 179-192.

174) M. Vlachou, H. Naseef, M. Efentakis, P. A. Tarantili and G. Andreopoulos, J. Biomat. Appl, Vol. 15- July 2000.

175) E. Papadimitriou, G. Buckton, M. Efentakis and N. Choulis, S.T.P. Pharma Sci., 3 (3), 1993, p. 232-236.

176) P. Gao, J. W. Skoug, P. R. Nixon, T. Robert, N. L. Stemm and K. C. Sung, J. Pharm. Sci., Vol. 85, No.7, July 1996.

177) P. Colombo, R. Bettini, G. Massimo, P. L. Catellani, P. Santi and N. A. Peppas, J. Pharm. Sci., 1995, 84, p. 991-997.

178) R. W. Bowtell, J. C. Sharp, A. Peters, P. Mansfield, S. A. R. Rajabi, M. C. Davies and C. D. Melia, Magn. Reson. Imaging, 1994, 12, p. 361-364.

179) J. Sujja-areevath, D. L. Munday, P. J. Cox and K. A. Khan, European J. Pharm. Sci., 6, 1998, p. 207-217.

180) M. M. Tulukdar and R. Kinget, Int. J. Pharm., 120 (1995), p. 63-72.

181) P.I.Lee,Polymer Cmmunications, 24,45,1983.

182) A. R. Rajabi-siahboomi, R. W. Bowtell, P. Mansfield, A. Henderson, M. C. Davies and C. D. Melia, J. Contr. Rel., 1994, 31, p. 121-128.

183) P. Gao and H. M. Richard, J. Pharm. Sci., Vol. 85, No. 7, July 1996, p. 725-731.

184) T. C. R. Ju, P. R. Nixon and M. V. Patel, J. Pharm. Sci., 1995, 84, p. 1464-1477.

185) P. Colombo, R. Bettini and N. Peppas, J. Contr. Rel., 61 (1999), p. 83-91.

186) N. A. Peppas, R. Gurny, E. Doelker and P. Buri, J. Membr. Sci., 7 (1980), p. 241-253.

187) J. Malley, J. Bardon, M. Rollet, J. L. Taverdet and J. M. Vergnaud, Drug Dev. Ind. Pharm., 13 (1987), p. 67-79).

Digitized by Birzeit University Library

188) P. Colombo, R. Bettini, P. Santi and N. A. Peppas, P.S.T.T., Vol. 3, No. 6, Jun. 2000, p. 198-204.

189) "Handbook of pharmaceutical Controlled Release Technology", Executive editor Donald, L. wise, ed. Marcel Dekker Inc., New York.

190) P. Colombo, R. Bettini, P. Santi, A. De Ascentiis and N. A. Peppas, J. contr. Rel., 39 (1996), p. 231-237

191) R. Bettini, P. L. Catellani, P. Santi, G. Massimo, N. A. Peppas, P. Colombo, J. Contr. Rel., 70 (2001), p. 383-391.

192) C. Kim, J.Pharm. Sci., Vol. 84, No.3, March 1995, p. 303-306.

193) U. Conte and L. Maggi, Biomaterials, 1999, Vol. 17, No.9, p. 889-896.

194) D. A. Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfk., 5 (1984), p. 1-9.

195) C. Kim, Pharm. Res., Vol. 12, No. 7, 1995.

196) L.Yang and R.Fassihi, Int. J. Pharm., 155 (1997), p. 219-229.

197) E. Touitou and M. Donbrow, Int. J. Pharm., 11 (1982), p. 131-148.

198) L. Yang and R. Fassihi, J. Contr. Rel., 44, (1997), p. 135-140.

199) L. Maggi, R. Bruni and U. Conte, Inter. J. Pharm., 195, (2000), p. 229-238.

200) S. P. Panomsuk, T. Hatanaka, T. Aiba, K. Katayama and T. Koizumi, Chem. Pharm. Bull., 44 (5), 1996, p. 1039-1042.

201) C. Kim, Drug Dev. Ind.. Pharm., 24 (7), 1998, p. 645-651.

202) J. Siepmann and N. A. Peppas, Advanced Drug Delivery Reviews, 48 (2001), p. 139-157.

203) Geomatrix System for Controlled Release of Drugs, U. Conte and L. Maggi, Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Pavia, Via Taramelli 12, 27100 Pavia Italy.

204) U. Conte and L. Maggi, J. Contr. Rel., 64 (2000), p. 263-268.

Digitized by Birzeit University Library

205) A. Streubel, J. Siepmann, N. A. Peppas, R. Bodmeier, J. Contr. Rel., 69 (2000), p. 455-468.

206) U. Conte, L. Maggi and A. La Manna, S.T.P. Pharma. Sci., 4, (2), 1994, p. 107-113.

207) C. X. Song, V. Labhasetwar, R. J. Levy, J. Contr. Rel., 45 (1997), p. 177-192.

208) M. Efentakis, M. Vlachou, Pharm. Dev. & Technol., 5 (3), p. 339-346, 2000.

209) C. J. de Blaey and H. Van der Graat, J. Pharm. Sci., 12 (1977), p. 1696-1699.

210) D. J. Trigger and P. J. Davies, Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater., 15 (1988), p. 93-94.

211) J. B. Farina and M. Llabres, Drug. Dev. Ind. Pharm., 13 (1987), p. 1107-1118.

212) S. M. Neau, M. A. Howard, J. S. Claudias and D. R. Howard, Int. J. Pharm., 179 (1999), p. 97-105.

213) P. Costa and J. M. S. Lobo, Eur. J. Pharm. Sci., 13 (2001), p. 123-133.

214) P. Paronen and F. Muller, Acta. Pharm. Technol., 33 (1987), p. 169-173.

215) N.A.Peppas, Pharm. Acta. Helv., 60 (1985), p. 110-111.

216) J. L. Ford, K. Mitchell, P. Rowe, D. L. Armstrong, P. N. Elliott, C. Rostron and J. E. Hogan, Int. J. Pharm., 71 (1991), p. 213.

217) A. T. Pham, P. I. Lee, Pharm. Res., 11 (1994), p. 1379-1384.

218) P. Gao, P. R. Nixon & J. W. Shoung, Pharm. Res., 12 (1995), p. 965-971.

219) S. Zuleger, B. C. Lippold. Int. J. Pharm, 217 (2001), p. 139-152.

Digitized by Birzeit University Library

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Στο παράρτημα αυτό παρατίθενται τα αποτελέσματα της σύγκρισης της % αθροιστικής αποδέσμευσης των διάφορων συνταγών βάση το D.E., χρησιμοποιώντας την One-way analysis of variance.

Πίνακας Z.1: Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της % αθροιστικής αποδέσμευσης των συνταγών 2MXD,2MGD,2PXD και2PGD βάση το D.E., χρησιμοποιώντας την One-way analysis of variance

Parameter	Value			
Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	P<0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	4			
F	876,6			
R squared	0,997			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	557,8	3	185,9	
Residual (within columns)	1,697	8	0,2121	
Total	559,5	11		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
2MGD vs 2PGD	1,424	5,354	P < 0.05	0.2194 to 2.628
2MGD vs 2MXD	16,92	63,62	P < 0.001	15.71 to 18.12
2PGD vs 2PXD	8,313	31,26	P < 0.001	7.108 to 9.517
2MXD vs 2PXD	-7,181	27,01	P < 0.001	-8.385 to -5.976

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Z.2: Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της % αθροιστικής αποδέσμευσης των συνταγών 3MXD,3MGD,3PXD και3PGD βάση το D.E., χρησιμοποιώντας την One-way analysis of variance

Parameter	Value			
Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	P<0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	4			
F	34,95			
R squared	0,9291			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	523,5	3	174,5	
Residual (within columns)	39,94	8	4,992	
Total	563,4	11		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
3MGD vs 3PGD	-1,111	0,861	P > 0.05	-6.953 to 4.731
3MGD vs 3MXD	15,53	12,04	P < 0.001	9.692 to 21.38
3PGD vs 3PXD	7,222	5,599	P < 0.05	1.380 to 13.06
3MXD vs 3PXD	-9,424	7,305	P < 0.01	-15.27 to -3.581

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Z.3: Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της % αθροιστικής αποδέσμευσης των συνταγών MMXD,MMGD,MPXD καιMPGD βάση το D.E., χρησιμοποιώντας την One-way analysis of variance

Parameter	Value			
Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	P<0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	4			
F	421,3			
R squared	0,9937			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	3311	3	1104	
Residual (within columns)	20,96	8	2,62	
Total	3332	11		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
MMGD vs MPGD	46,82	50,1	P < 0.001	42.59 to 51.05
MMGD vs MMXD	26,31	28,16	P < 0.001	22.08 to 30.54
MPGD vs MPXD	-24,08	25,77	P < 0.001	-28.32 to -19.85
MMXD vs MPXD	-3,576	3,827	P > 0.05	-7.809 to 0.6558

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Z.4: Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της % αθροιστικής αποδέσμευσης των συνταγών 3MDX,3MDGD,3MDM,3PDX,3PDG και3PDP βάση το D.E., χρησιμοποιώντας την One-way analysis of variance

Parameter	Value			
Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	P<0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	6			
F	34,96			
R squared	0,9358			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	78,4	5	15,68	
Residual (within columns)	5,383	12	0,4486	
Total	83,78	17		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
3PDX vs 3PDG	0,2222	0,575	P > 0.05	-1.615 to 2.059
3PDX vs 3MDX	5,798	14,99	P < 0.001	3.961 to 7.635
3PDX vs 3PDP	0,9792	2,532	P > 0.05	-0.8580 to 2.816
3PDG vs 3MDG	3,687	9,535	P < 0.001	1.850 to 5.524
3PDG vs 3PDP	0,7569	1,958	P > 0.05	-1.080 to 2.594
3MDX vs 3MDG	-1,889	4,885	P < 0.05	-3.726 to -0.05177
3MDX vs 3MDM	-3,437	8,888	P < 0.001	-5.274 to -1.600
3MDG vs 3MDM	-1,548	4,003	P > 0.05	-3.385 to 0.2892
3MDM vs 3PDP	-1,382	3,574	P > 0.05	-3.219 to 0.4552

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Z.5: Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της % αθροιστικής αποδέσμευσης των συνταγών 2MXF,2MGF,2PXF και2PGF βάση το D.E., χρησιμοποιώντας την One-way analysis of variance

Parameter	Value			
Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	0,0002			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	4			
F	25,84			
R squared	0,9065			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	387	3	129	
Residual (within columns)	39,93	8	4,992	
Total	426,9	11		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
2MGF vs 2PGF	0,8611	0,668	P > 0.05	-4.981 to 6.703
2MGF vs 2MXF	13,4	10,39	P < 0.001	7.554 to 19.24
2PGF vs 2PXF	8,59	6,66	P < 0.01	2.748 to 14.43
2MXF vs 2PXF	-3,944	3,058	P > 0.05	-9.786 to 1.898

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Z.6: Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της % αθροιστικής αποδέσμευσης των συνταγών 3MXF,3MGF,3PXF και3PGF βάση το D.E., χρησιμοποιώντας την One-way analysis of variance

Parameter	Value			
Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	0,0005			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	4			
F	19,54			
R squared	0,8799			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	115,6	3	38,53	
Residual (within columns)	15,78	8	1,972	
Total	131,4	11		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
3MGF vs 3PGF	-2,944	3,632	P > 0.05	-6.617 to 0.7276
3MGF vs 3MXF	5,326	6,569	P < 0.01	1.654 to 8.998
3PGF vs 3PXF	5,861	7,229	P < 0.01	2.189 to 9.533
3MXF vs 3PXF	-2,41	2,972	P > 0.05	-6.082 to 1.262

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Z.7: Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της % αθροιστικής αποδέσμευσης των συνταγών MMXF,MMGF,MPXF καιMPGF βάση το D.E., χρησιμοποιώντας την One-way analysis of variance

Parameter	Value			
Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	0,0017			
P value summary	**			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	4			
F	13,58			
R squared	0,8359			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	138,9	3	46,29	
Residual (within columns)	27,26	8	3,408	
Total	166,1	11		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
MMGF vs MPGF	5,502	5,162	P < 0.05	0.6750 to 10.33
MMGF vs MMXF	-1,459	1,369	P > 0.05	-6.286 to 3.368
MPGF vs MPXF	-9,232	8,662	P < 0.01	-14.06 to -4.405
MMXF vs MPXF	-2,271	2,131	P > 0.05	-7.098 to 2.556

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Z.8: Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της % αθροιστικής αποδέσμευσης από δισκία δύο στιβάδων με Δικλοφαινάκη σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία δύο στιβάδων με Φουροσεμίδη βάση το D.E., χρησιμοποιώντας την One-way analysis of variance

Parameter	Value			
Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	P<0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	8			
F	124,2			
R squared	0,9819			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	2262	7	323,2	
Residual (within columns)	41,63	16	2,602	
Total	2304	23		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
2MGD vs 2MGF	15,91	17,08	P < 0.001	11.35 to 20.47
2PGD vs 2PGF	15,35	16,48	P < 0.001	10.79 to 19.91
2MXD vs 2MXF	12,39	13,3	P < 0.001	7.828 to 16.95
2PXD vs 2PXF	15,63	16,78	P < 0.001	11.06 to 20.19

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Z.9: Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της % αθροιστικής αποδέσμευσης από δισκία τριών στιβάδων με Δικλοφαινάκη σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία τριών στιβάδων με Φουροσεμίδη βάση το D.E., χρησιμοποιώντας την One-way analysis of variance

Parameter	Value			
Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	P<0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	8			
F	112,6			
R squared	0,9801			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	2745	7	392,1	
Residual (within columns)	55,71	16	3,482	
Total	2800	23		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
3MGD vs 3MGF	22,54	20,92	P < 0.001	17.27 to 27.82
3PGD vs 3PGF	20,71	19,22	P < 0.001	15.43 to 25.98
3MXD vs 3MXF	12,33	11,45	P < 0.001	7.057 to 17.61
3PXD vs 3PXF	19,35	17,96	P < 0.001	14.07 to 24.62

Digitized by Birzeit University Library

Πίνακας Ζ.10: Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της % αθροιστικής αποδέσμευσης από δισκία μήτρας με Δικλοφαινάκη σε σχέση με τα αντίστοιχα δισκία μήτρας με Φουροσεμίδη βάση το D.E., χρησιμοποιώντας την One-way analysis of variance

Parameter	Value			
Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	P<0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	8			
F	240,6			
R squared	0,9906			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	5077	7	725,3	
Residual (within columns)	48,22	16	3,014	
Total	5125	23		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
MMGD vs MMGF	40,35	40,26	P < 0.001	35.45 to 45.26
MPGD vs MPGF	-0,9639	0,962	P > 0.05	-5.872 to 3.944
MMXD vs MMXF	12,58	12,55	P < 0.001	7.675 to 17.49
MPXD vs MPXF	13,89	13,86	P < 0.001	8.981 to 18.80

REPUBLIQUE HELLENIQUE
MINISTERE DES AFFAIRES ETRANGERES

Vu pour légalisation de la signature de
Mr. E. SFYRIDIS
et par du texte
Athènes, le 30/01/2002
PAR DELEGATION DU MINISTRE
LE DIRECTEUR P.M.

EVGENIA VASSILOPOULOU
SECRETAIRE

Ε. ΣΦΥΡΙΔΗΣ

Digitized by Birzeit University Library

الممثلية الدبلوماسية لفلسطين - اليونان

أصدق على صحة الختم الرسمي لوزارة الخارجية اليونانية

وعلى توقيع السيد ف. ماسيلوبولو .....

أثينا في : ٢٠٠٢/٧/٢

الممثلية الدبلوماسية لفلسطين - أثينا
القسم القنصلي
CONSULAR SECTION
DIPLOMATIC REPRESENTATION OF PALESTINE - ATHENS

محمد ابو عصبه
المستشار الثقافي

Digitized by Birzeit University Library